

Dieter Kleinböhl

**Psychophysikalische Korrelate
von Anpassungsprozessen
bei lang andauernden Schmerzreizen
bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Philosophie der Universität Mannheim.

Fakultät für Philosophie, Psychologie und Erziehungswissenschaft,
Universität Mannheim,
Mai 1995

Originalausgabe: Shaker Verlag, Aachen, 1996.

**Mannheimer sozialwissenschaftliche Abschlussarbeiten
No. 006/2006**

Schriftenreihe: Mannheimer sozialwissenschaftliche Abschlussarbeiten

Vorwort

Die Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Mannheim bildet in den Fächern Politikwissenschaft, Soziologie, Psychologie und Erziehungswissenschaft qualifizierten Forschungs- und Führungsnachwuchs aus. Viele Abschlussarbeiten der Studierenden zeugen von dem hohen wissenschaftlichen Niveau der Mannheimer Ausbildungsinhalte, die insbesondere gekennzeichnet sind von der empirisch-analytischen Ausrichtung unter Betonung quantitativer Methoden.

Die Ergebnisse und Inhalte vieler dieser Arbeiten sind publikationswürdig. Aus diesem Grund bietet die Fakultät für Sozialwissenschaften ihren besten Absolventen die Möglichkeit, ihre Arbeiten einem breiteren Publikum zu präsentieren und hat hierfür diese Schriftenreihe ins Leben gerufen. Diese Schriftenreihe soll dazu beitragen, die wissenschaftlichen Ergebnisse der besten Abschlussarbeiten dem Fachpublikum zugänglich zu machen. Damit sind sie für weitere Untersuchungen verfügbar und können eventuell eine Grundlage für weitere Forschungen bieten.

In dieser Reihe werden nur Abschlussarbeiten veröffentlicht, die von beiden Gutachtern mit „sehr gut“ bewertet und für veröffentlichungswürdig befunden wurden.

Prof. Dr. Josef Brüderl
Dekan der Fakultät für Sozialwissenschaften

Vorwort und Danksagung des Autors

Die experimentellen Untersuchungen, die in dieser Arbeit dargestellt sind, wurden im Rahmen von Drittmittelprojekten in der Abteilung Psychophysiologie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, sowie im Labor für Klinische Psychophysiologie am Otto-Selz-Institut der Universität Mannheim durchgeführt. Chronische Schmerzpatienten konnten im Rahmen von Kooperationsprojekten des Labors für Klinische Psychophysiologie (Leiter: Prof. Dr. phil. R. Hölzl) und des Instituts für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Klinikum Mannheim (Leiter: Herr Prof. Dr. med. K. van Ackern) untersucht werden. Den Leitern beider Einrichtungen sei hiermit gedankt, ebenso wie Herrn Prof. Dr. med. P.M. Osswald, der als Leiter der Schmerzambulanz am Institut von Herrn Prof. van Ackern maßgeblich am Aufbau der gemeinsamen Projektarbeiten beteiligt war.

Die vorliegende Arbeit wäre nicht zustande gekommen ohne die freundliche Hilfe vieler Freunde und Mitarbeiter des Labors für Klinische Psychophysiologie, bei denen ich mich an dieser Stelle ebenfalls herzlich bedanken möchte.

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. phil. R. Hölzl, der diese Arbeit anregte und ohne dessen Ermutigung sie wahrscheinlich nicht entstanden wäre. Über die freundschaftliche und inhaltliche Betreuung hinaus hat er auch immer die finanziellen und organisatorischen Grundlagen für die in dieser Studie zitierten Untersuchungen schaffen können. Fehler und Schwächen dieser Arbeit können ihm in keinem Fall angelastet werden.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch all jenen Kollegen, die maßgeblich an der Datenerhebung zu den in dieser Arbeit verwerteten Studien beteiligt waren, die in einem Zeitraum von etwa 4 Jahren durchgeführt wurden. Hier sind zu nennen die Diplompsychologen und Diplompsychologinnen Michael Deuchert, Claudia Rommel, Diane Miller und Heike Hemmer. Schließlich muss mein werter Herr Kollege, Dipl. Math. Dipl. Psych. Andreas Möltner erwähnt werden, bei dem ich immer freundschaftliche und auch fachliche Unterstützung fand und der auch in dunklen Stunden durch seine unnachahmliche Rhetorik die Stimmung aufhellen konnte.

Und der ganz besondere Dank geht, wie schon nach ähnlichen zeitraubenden Projekten, an meine Frau Uschi, die viel Geduld und großes Verständnis bewiesen hat und mich immer aufzumuntern wusste.

Mannheim, Mai 1995

Dieter Kleinböhl

Inhalt

1.	Grenzen der Schmerzmessung in der klinischen Diagnostik	
	1	
2.	Psychophysiologie der Schmerzwahrnehmung und das Problem der Chronifizierung	5
2.1.	Neurophysiologische Grundlagen der Schmerzwahrnehmung	5
2.2.	Allgemeine Psychologie der Schmerzwahrnehmung	17
2.3.	Neurophysiologische und psychologische Modelle der Chronifizierung	22
	2.3.1. Neurophysiologische Modelle der Chronifizierung	23
	2.3.2. Psychologische Modelle der Chronifizierung	42
2.4.	Schlussfolgerungen für klinische und experimentelle Schmerzmessung	48
2.5.	Klinische und experimentelle Schmerzmessung	52
	2.5.1. Psychophysikalische Voraussetzungen	53
	2.5.2. Phasische und tonische Reizmodelle	70
	2.5.3. Psychophysikalische Messung der Sensibilisierung	73
3.	Ziele und Fragestellungen	85
3.1.	Aufbau und Prüfung eines experimentellen Schmerzmodells tonischer Hitzereize	87
3.2.	Beziehungen psychophysikalischer und psychometrischer Maße der Schmerzwahrnehmung im tonischen Hitzeschmerzmodell	88
	3.2.1. Beziehungen phasischer und tonischer Schmerzschwellen	88
	3.2.2. Größenschätzung schmerzhafter und nicht-schmerzhafter tonischer Hitzereize	88
	3.2.3. Beziehungen psychophysikalischer und mehrdimensionaler Verfahren der Schmerzmessung	89
	3.2.4. Beziehungen experimenteller und klinischer Schmerzen bei chronischen Schmerzpatienten	89
3.3.	Operationalisierung dynamischer Anpassungsprozesse der Schmerzwahrnehmung bei tonischer Schmerzreizung	90
3.4.	Unterschiede der Schmerzverarbeitung chronischer Schmerzpatienten im Vergleich zu Gesunden auf den Verschiedenen Operationalisierungsebenen des tonischen Hitzeschmerzmodells	91

4.	Vorstudien	93
4.1.	Erstes Pilotexperiment zur Replikation der Severin-Studie	93
4.1.1.	Methodik	93
4.1.2.	Ergebnisse und Diskussion	95
4.2.	Technische Revision der Messanordnung	97
4.2.1.	Methodik der technischen Überprüfung	97
4.2.2.	Ergebnisse der technischen Überprüfung	98
4.2.3.	Schlussfolgerungen und Konsequenzen	100
4.3.	Zweites Pilotexperiment zur Replikation der Severin-Studie	102
4.3.1.	Methodik	102
4.3.2.	Ergebnisse	102
4.3.3.	Schlussfolgerungen	103
5.	Allgemeine Methodik der Hauptuntersuchung	105
5.1.	Probanden	105
5.2.	Apparatur	107
5.3.	Psychophysikalische Basisprozeduren	112
5.3.1.	Messung der Warm- und Kaltsensibilität	112
5.3.2.	Messung der Schmerzsensibilität mit phasischen und tonischen Reizen	112
5.3.3.	Sensitivierungsprozedur P2	113
5.4.	Untersuchungsablauf	116
5.5.	Statistische Auswertung	119
6.	Teilstudie I: Aufbau und Prüfung eines experimentellen Schmerzmodells mit tonischen Hitzereizen	121
6.1.	Fragestellung	121
6.2.	Methodik	124
6.2.1.	Allgemeine Methodik	124
6.2.2.	Versuchsplanung und abhängige Variablen	124
6.3.	Ergebnisse	126
6.3.1.	Warm- und Kaltsensibilität, phasische und tonische Schmerzschwellen	126
6.3.2.	Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize	128
6.3.3.	Der Einfluss der Reizintensität auf die Sensibilisierungskennwerte	133
6.3.4.	Effekte der physikalischen Randbedingungen	137
6.3.5.	Zusammenhang der Sensibilisierungskennwerte	139
6.3.6.	Effekte der physikalischen Randbedingungen auf die Sensibilisierungskennwerte	142
6.3.7.	Untersuchung des „unverzerrten“ Schmerzurteils	145

6.4.	Diskussion	154
7.	Teilstudie II: Verschiedene Schmerzmaße im experimentellen Hitzeschmerzmodell	159
7.1.	Fragestellungen	159
7.2.	Methodik	160
7.2.1.	Allgemeine Methodik	160
7.2.2.	Versuchsplanung und abhängige Variablen	160
7.3.	Ergebnisse	162
7.3.1.	Warm- und Kaltsensibilität, phasische und tonische Schmerzschwellen	162
7.3.2.	Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize	163
7.3.3.	Größenschätzungen tonischer Hitzereize	169
7.3.4.	Mehrdimensionale verbale Beurteilungen tonischer Hitzereize	175
7.3.5.	Beziehung der Schmerzmaße und der Sensitivierungsparameter	178
7.3.6.	Reliabilität der Schmerzmaße und der Sensibilisierungsparameter	182
7.4.	Diskussion	183
8.	Teilstudie III: Schmerzwahrnehmung tonischer Hitzereize bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten	187
8.1.	Fragestellungen	187
8.2.	Methodik	189
8.2.1.	Allgemeine Methodik	189
8.2.2.	Versuchsplanung und unabhängige Variablen	190
8.3.	Ergebnisse	191
8.3.1.	Thermästhesie, phasische und tonische Schmerzschwellen	191
8.3.2.	Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize	193
8.3.3.	Vergleich der Sensibilisierungskennwerte bei Gesunden und Schmerzpatienten	201
8.3.4.	Die Beziehung phasischer und tonischer Schmerzschwellen	205
8.3.5.	Größenschätzung tonischer Hitzereize	209
8.3.6.	Beziehungen und Konsistenz experimenteller und klinischer Schmerzurteile	212
8.4.	Diskussion	218

9.	Teilstudie IV: Anpassungsprozesse an wiederholte und anhaltende Hitzereize bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten	223
9.1.	Fragestellung	223
9.2.	Methodik	224
	9.2.1. Allgemeine Methodik	224
	9.2.2. Versuchsplanung und abhängige Variablen	224
	9.2.3. Prozedur zur Langzeitsensitivierung OP1	225
9.3.	Ergebnisse	228
9.4.	Diskussion	236
10.	Synopse und zusammenfassende Diskussion	239
11.	Schlussfolgerung und Ausblick	251
12.	Literaturverzeichnis	253
	Anhang	269
	Anhang A: Instruktionen der experimentellen Prozeduren	271
	Anhang B: Ergänzungen	277
	Anhang C: Der McGill-Pain-Questionnaire	278
	Verzeichnis der Tabellen	283
	Verzeichnis der Abbildungen	285

1. Grenzen der Schmerzmessung in der klinischen Diagnostik

Chronische Schmerzsyndrome machen einen großen Anteil klinischer Erscheinungsbilder von Schmerzen aus, die schwierig zu behandeln sind und deshalb oft in eine lange Patientenkarriere mit vielen erfolglosen Behandlungsversuchen münden. Die Prävalenz chronischer Schmerzen in der Bundesrepublik Deutschland wurde 1986 in einer Studie des Bundesministeriums für Forschung und Technologie mit 5% angegeben, wobei gelegentlich auftretende Schmerzen bei einem weit größeren Bevölkerungsanteil von etwa 80% zu finden sind (ZIMMERMANN & SEEMANN, 1986). Die häufigsten Schmerzsyndrome sind dabei Schmerzen des Bewegungsapparates, vor allem Rückenschmerzen, gefolgt von verschiedenen Formen des Kopfschmerzes (DOENICKE & REICHLE, 1993; KRÖNER-HERWIG, 1993).

In der experimentellen und klinischen Schmerzforschung wird derzeit auf einer breiten grundwissenschaftlichen Basis in verschiedenen Fachrichtungen nach den Ursachen, Beschreibungsmerkmalen und Therapiemöglichkeiten chronischer Schmerzen gesucht. Die vorliegende psychologische Studie leistet einen Beitrag zum *Problem der klinischen Schmerzmessung* und unternimmt den Versuch, innerhalb eines experimentellen Schmerzmodells Beschreibungen von Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung zu erarbeiten, die zur Charakterisierung chronischer Schmerzen geeignet sind. Warum sind solche Beschreibungen wichtig? In einer Gegenstandsbestimmung chronischer Schmerzen, die einem neueren Lehrbuch über psychologische Schmerztherapien vorangestellt ist, wird eine wichtige Antwort auf diese Frage folgendermaßen formuliert:

"Da verlässliche physiologische Indikatoren nicht zur Verfügung stehen, sind wir beim klinischen Schmerz, also bei dem durch 'natürliche' Ursachen ausgelösten Schmerz, z.B. durch Krankheiten, und besonders bei chronischem Schmerz, in der Diagnostizierung und Messung fast ausschließlich auf das erlebende Subjekt verwiesen, seine Aussagen und sein Verhalten" (KRÖNER-HERWIG, 1993).

Die Verwendung von *Schmerzmaßen auf Basis subjektiver Urteile* ist demnach ein zentrales Problem der klinischen Schmerzmessung, das mit der Frage nach der Definition von Schmerz untrennbar verknüpft ist. Es war das Verdienst von MELZACK und Mitarbeitern (1975), die Eindimensionalität der frühen physiologischen Schmerzmodelle mit dem *Konzept mehrdimensionaler Beschreibung von Schmerz* zu überwinden, und gleichzeitig über das Prinzip der zentrifugalen Hemmung dem Einfluss psychologischer Faktoren in der Schmerzwahrnehmung eine neurophysiologisch begründete Basis zu verleihen. Das Melzack'sche Schmerzmodell, unter dem Namen der "gate-control theory" bekannt geworden, unterscheidet wenigstens drei der Schmerzwahrnehmung zugrunde liegende Dimensionen, die er sensorisch-diskriminativ, autonom-affektiv und evaluativ-kognitiv nannte. Klinische und experimentelle Schmerzmessung muss demnach der Tatsache gerecht werden, dass

Schmerz ein multidimensionales Konstrukt ist, dass durch mehrere Variablen gemessen werden muss. Ein bekannter Schmerzforscher fügt hinzu:

"Jede Methode misst mehrere Aspekte der Schmerzwahrnehmung, und es gibt zwischen den Maßen sowohl Überschneidungen als auch Unterschiede" (Gracely, 1989).

Im Geltungsbereich des akuten Schmerzes mag in den meisten Fällen das einfache medizinische Schmerzmodell der engen Korrespondenz zwischen Schmerzursache und Schmerzerleben als Beurteilungs- und Handlungsgrundlage für den Arzt genügen. Die Bedeutung klinischer Schmerzmessung wird jedoch vor allem im Falle des chronischen Schmerzes deutlich, bei der diese Korrespondenz sehr oft nicht mehr gegeben ist und das medizinische Modell somit seine Gültigkeit verliert. Damit ist bereits eine Besonderheit chronischer Schmerzen genannt: Die fehlende Korrespondenz von Schmerzreiz und Schmerzerleben kann bedeuten, dass ein auslösender Reiz oder Organbefund gar nicht oder nur schwer identifiziert werden kann, oder dass die Schwere der Schmerzen in keinem adäquaten Verhältnis mehr zu einem auslösenden Reiz steht. Aus der Beschreibung solcher Schmerzsyndrome ist als ein weiteres Merkmal auch die Zunahme der Schmerzempfindung, also eine Sensibilisierung, bei unverändertem, in Remission befindlichem oder im Extremfall nicht vorhandenem Organbefund bekannt (BONICA, 1990; MILLER, 1993; EGLE, 1994). Solche *Sensibilisierungsprozesse* sind in der Schmerzforschung schon lange bekannt (vgl. 2.3.1.) und bekommen derzeit in Modellen der Chronifizierung von Schmerz eine besondere Rolle zugewiesen (z.B. CODERRE, KATZ, VACCARINO UND MELZACK, 1993; REN, 1994; u. a.). Verschiedene Arten der Sensibilisierung mit teilweise unterschiedlichen Entstehungsbedingungen werden auf allen Verarbeitungsstufen der Schmerzwahrnehmung beschrieben und belegen damit die umfassende Bedeutung solcher Prozesse in der Schmerzverarbeitung (CODERRE ET AL., 1993).

Sensibilisierungsprozesse können Veränderungen der Schmerzwahrnehmung plausibel erklären und müssen deshalb als wesentliche Bestandteile von Chronifizierungsprozessen in Betracht gezogen werden.

Die Beschreibung und Messung von Sensibilisierungsvorgängen in der Schmerzverarbeitung, besonders bei chronischen Schmerzpatienten, sollte deshalb relevante Aussagen über die Chronifizierung von Schmerzen erlauben. Allerdings existieren bis jetzt kaum Untersuchungsverfahren auf der Basis experimenteller Schmerzreize, welche die systematische Beobachtung solcher Prozesse in der Schmerzwahrnehmung erlauben würden. Die Charakterisierung von Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung klinischer Schmerzen auf der Basis experimenteller Schmerzmodelle hat überhaupt bisher nur geringe Bedeutung für die klinische Praxis erlangt. Dafür können drei wichtige Ursachen identifiziert werden:

a) Experimentelle Schmerzmodelle, die auf der Basis von Schwellenkonzepten der klassischen Psychophysik Sensibilitäts- und Toleranzmaße der Schmerzwahrnehmung erfassen, sind ungeeignet zur Abbildung von Schmerzverarbeitungsprozessen, weil die kurz- und langfristigen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung in solchen statischen Modellen nicht operationalisiert werden. Ein wichtiger pathogenetischer Aspekt der Chronifizierung von Schmerz, die Sensibilisierung der Schmerzwahrnehmung, kann deshalb mit diesen Kennwerten nicht erfasst werden. Schwellenmaße der klassischen Psychophysik besitzen vermutlich aus diesem Grund wenig differentielle oder klinische Validität.

b) Experimentelle Schmerzmodelle mit kurzen, phasischen Reizen scheinen andere Schmerzverarbeitungsmechanismen im Nervensystem zu aktivieren, als lang anhaltende tonische Reize. Dabei entspricht die Schmerzverarbeitung tonischer Reize eher den Verarbeitungsprozessen klinischer Schmerzen (vgl. 2.1.). Experimentelle tonische Schmerzreize, wie der Eiswassertest ("cold pressor test") oder der Manschettentest ("submaximal-effort-tourniquet-test"), aktivieren demnach eher als phasische Reize die auf das Leiden bezogenen (pathischen) und affektiv-motivationalen Schmerzkomponenten, die weiterhin durch Bedrohlichkeit und Unkontrollierbarkeit des Schmerzreizes charakterisiert sind. Die geringe klinische Validität psychophysikalischer Schmerzmaße auf der Basis phasischer Reizmodelle beruht demnach auf der Wahl des falschen Reizmodells.

c) Die psychophysikalischen Kennwerte experimenteller Schmerzmodelle beruhen fast ausschließlich auf dem subjektiven Urteil und sind deshalb anfällig für Verzerrungen psychologischer Natur. Die Versuche, die Genauigkeit solcher Urteile von individuellen Urteilstendenzen mit Hilfe von Signaldetektionsmethoden zu trennen, ergaben oft widersprüchliche Ergebnisse und konnten die erhoffte Verbesserung klinischer Validität experimenteller Schmerzmaße nicht erreichen. Verfahren einer 'objektiven' Schmerzmessung beschränken sich heute fast ausschließlich auf zentralnervöse Korrelate der Schmerzwahrnehmung, deren Messung jedoch mit einer Vielzahl methodischer Probleme verbunden ist. Auch bei diesen Schmerzmaßen ist die klinische Relevanz bisher gering.

Ausgehend von diesen drei Kritikpunkten ergibt sich als zentrales Anliegen der vorliegenden Studie die Ausarbeitung eines experimentellen Schmerzmodells auf der Basis tonischer Reize, das relevante Merkmale und Eigenschaften klinischer Schmerzen abbilden kann.

Eine Verbesserung der klinischen Validität des Schmerzmodells soll dabei über die Anwendung tonischer und lang anhaltender Reize im Minuten- bis Stundenbereich

erreicht werden. Wegen der einfachen Applikation und der Möglichkeit zur präzisen Steuerung der Reize werden in dieser Studie Hitzereize verwendet, die mit einer Thermode (Peltier-Element) auf die Haut gegeben werden (Kontaktreizverfahren). Tonische Hitzereize erlauben außerdem die Operationalisierung von Maßen der Veränderung der Schmerzwahrnehmung über die Zeit, die im Sinne einer Empfindungsabnahme (Adaptation) oder als Empfindungszunahme (Sensibilisierung) beschrieben werden können. Die Kennwerte solcher Veränderungen sollen die Beobachtung von kurz- und langfristigen dynamischen Anpassungsprozessen der Schmerzverarbeitung an lang andauernde schmerzhafte Reize ermöglichen. Das experimentelle Schmerzmodell tonischer Hitzereize soll weiterhin durch eine Reihe von Maßen der Schmerzsensibilität in seinen Eigenschaften näher charakterisiert werden. Besonders berücksichtigt werden dabei die Unterschiede psychophysikalischer Schmerzschwellen auf Basis kurzer, phasischer Reize mit Schmerzschwellen, die im tonischen Reizmodell operationalisiert werden. Sensorische und affektive Schmerzmaße auf der Basis sprachlicher Deskriptoren sowie Kennwerte von Reiz-Reaktionsbeziehungen der tonischen Hitzereize ergänzen die Ausarbeitung des Schmerzmodells.

Als zweites wichtiges Untersuchungsziel soll der Nachweis erbracht werden, dass innerhalb des experimentellen Schmerzmodells Kennwerte der Schmerzwahrnehmung identifiziert werden können, die eine differentielle Validität und inhaltliche Bedeutsamkeit in der Beschreibung und Charakterisierung klinischer und vor allem chronischer Schmerzen besitzen.

Die verschiedenen Schmerz- und Sensibilitätsmaße des experimentellen Schmerzmodells sowie die subjektiven und Verhaltensmäßigen Kennwerte der Veränderung der Schmerzwahrnehmung werden deshalb bei Gesunden und bei chronischen Schmerzpatienten untersucht und verglichen. Dabei wird von den tonischen Schwellenparametern und den Prozessmaßen der Schmerzverarbeitung eine besondere Bedeutung für die klinische Validität des Modells erwartet, da die bisher geringe klinische Relevanz experimenteller Schmerzmodelle auf das Fehlen dieser wichtigen Kennwerte der Schmerzverarbeitung zurückgeführt wird.

2. Psychophysiologie der Schmerzwahrnehmung und das Problem der Chronifizierung

2.1. Neuropsychologische Grundlagen der Schmerzwahrnehmung

Rezeptor und Reizleitung

Die für die Schmerzwahrnehmung spezifischen Rezeptoren werden als *Nozizeptoren* bezeichnet und sind sensible Nervenendigungen, deren Morphologie noch nicht vollständig geklärt ist. Nozizeptoren werden im ganzen Körper gefunden, vor allem in der Haut, in Muskulatur und Gelenken sowie im Bereich der inneren Organe und der Eingeweide. Spezifische Reize für diese Rezeptoren sind starke thermische, mechanische oder chemische Stimuli, die eine potentielle Schädigung des Organismus bewirken können (ZIMMERMANN & HANDWERKER, 1984).

Die Mehrzahl der Nozizeptoren ist gleichzeitig für mechanische, thermische und chemische Reize empfindlich und wird deshalb als polymodale Nozizeptoren bezeichnet. In geringerer Anzahl findet man auch unimodale mechano- oder thermosensitive Nozizeptoren (ZIMMERMANN & HANDWERKER, 1984). Nozizeptoren werden im Nervensystem von so genannten "kleinen Nervenfasern" innerviert, den myelinisierten *A δ -Fasern* und den unmyelinisierten *C-Fasern*. Außer den Nozizeptoren findet man in diesen Fasergruppen auch Rezeptoren, die Warm- und Kalttemperaturen vermitteln. Die Wärmeempfindung wird dabei von C-Fasern kodiert und die Kälteempfindung von A δ -Fasern (DARIAN-SMITH, 1984). Warm- und Kaltrezeptoren reagieren jedoch in einem anderen Intensitätsbereich als Nozizeptoren (Abb. 1).

Die *Empfindungsqualität der Schmerzwahrnehmung* hängt unter anderem von der Art der aktivierten Nozizeptoren und vom betroffenen Organ ab (WILLIS, 1988). Zwei spezifische Wahrnehmungsqualitäten von Schmerzreizen können auf die unterschiedliche Nervenleitgeschwindigkeit in A δ - und C-Fasern zurückgeführt werden: Die schnell leitenden (15-31 m/s) und schnell adaptierenden A δ -Fasern übertragen eine stechende, gut lokalisierbare Schmerzqualität, die als "*erster Schmerz*" bezeichnet wird. Die eher langsamen C-Fasern (0.8 m/s) vermitteln dagegen einen langsam an- bzw. abschwellenden Schmerz, der im Bereich der Haut eher als brennend und in Muskulatur, Skelett oder Eingeweide eher als dumpf-bohrend charakterisiert wird, der so genannte "*zweite Schmerz*" (Tab. 1).

Tabelle 1*Mechano- und thermosensible Fasergruppen von Nozizeptoren*

Charakteristikum	AMH - Typ I	AMH - Typ II	CMH
Leitgeschwindigkeit [m/s]	15.2 ± 9.9	31.1 ± 1.5	0.8 ± 0.1
Thermoschwelle [°C]	> 49	43	43.6 ± 0.6
Mechanoschwelle [bar]	3.5 ± 0.3	1.7	6.0 ± 0.6
Ansprechzeit Rezeptor [ms]	Langsam: > 600	Schnell: < 200	> 50
Hauttyp	Behaart und unbehaart	Nur behaart	Behaart und unbehaart
Physiologische Bedeutung	Primäre Hyperalgesie	Erster Schmerz	Zweiter Schmerz

Quelle: verändert aus RAJA ET AL. (1990)

Neben den Kriterien der Nervenleitgeschwindigkeit und den spezifischen Reizmodalitäten werden Nozizeptoren nach ihrer *Reaktionscharakteristik* klassifiziert (RAJA, MEYER UND CAMPBELL, 1990; Abb. 1). Die mittels mikroneurographischer Ableitungen gemessene Reaktionsschwelle für Hitzereize liegt für mechano-thermo-sensitive Nozizeptoren der C-Faser-Gruppe (C-fiber mechano-heat nociceptors, CMHs) im Bereich von 38-50°C (RAJA ET AL., 1990). Über einer Reiztemperatur von 49°C sprechen polymodale A δ -Fasern (A-fiber mechano-heat nociceptors, AMHs) an, die nach ihrer Adaptationsgeschwindigkeit nochmals in zwei Typen unterteilt werden können. *Typ I- AMHs* zeigen bei relativ langen Ansprechzeiten (> 600 ms) langsame Adaptation, während *Typ II AMHs* typischerweise schnell ansprechen (< 200 ms) und schnell adaptieren (RAJA ET AL., 1990). Letztere Fasergruppe scheint dabei die charakteristische Qualität des ersten Schmerzes zu übertragen. Bei Typ I- AMHs wird dagegen nach wiederholter noxischer Reizung eine erhöhte Reaktionsbereitschaft beobachtet, die teilweise für Sensibilisierung und Hyperalgesie nach solchen Reizqualitäten verantwortlich sein könnte (MEYER & CAMPBELL, 1981; RAJA ET AL., 1990).

Vergleiche von subjektivem Schmerzurteil und der Entladungsfrequenz von CMHs, die durch mikroneurographische Ableitungen vom Nerven gemessen wird, zeigen, dass nicht nur die noxische Qualität eines Reizes vom Nerven übertragen wird, sondern darüber hinaus eine Kodierung der Reizintensität stattfindet (ZIMMERMANN & HANDWERKER, 1984). Das subjektive Schmerzempfinden und die Entladungsfrequenz in CMHs steigen mit wachsender Reizintensität monoton an (LAMOTTE &

CAMPBELL, 1978a,b; RAJA ET AL., 1990). Experimente mit selektiver Blockade von AMHs und CMHs demonstrieren darüber hinaus, dass die Hitzeschmerzwahrnehmung bei Reizen nahe der Schmerzschwelle weitgehend von der CMH-Erregung abhängt (RAJA ET AL., 1990). Der gefundene Zusammenhang legt also die Vermutung nahe, dass die Schmerzwahrnehmung funktionell mit Reaktionsschwellen und Reaktionscharakteristik der C-Fasern verknüpft ist (LAMOTTE & CAMPBELL, 1978; VAN HEES & GYBELS, 1981; RAJA ET AL., 1990).

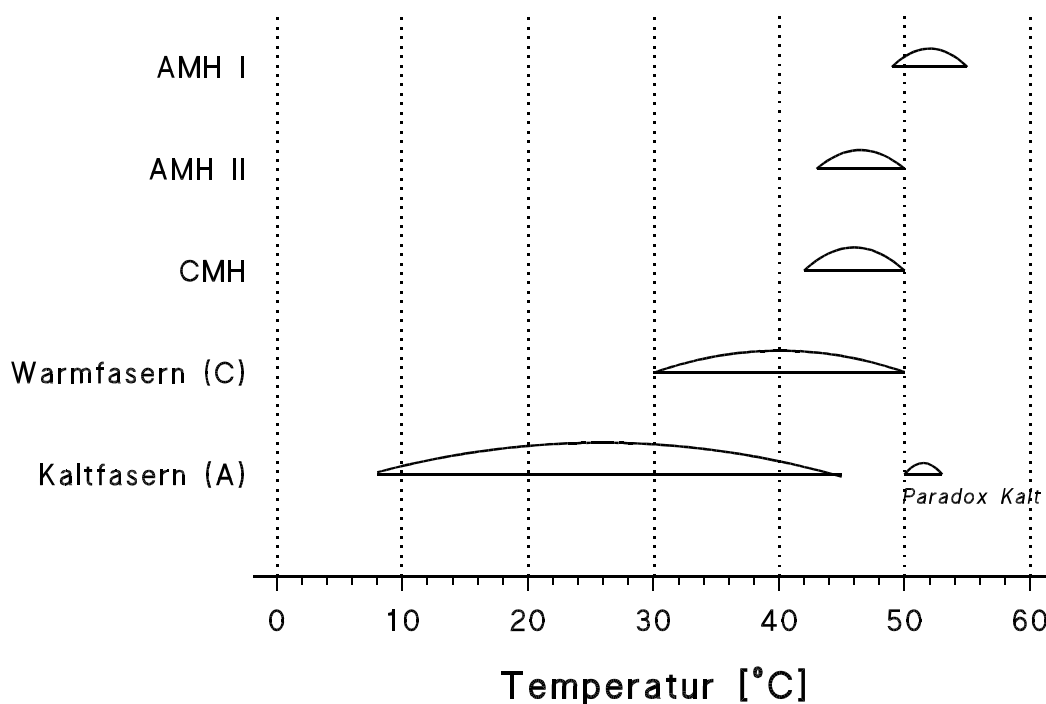


Abb. 1: Reaktionsbereich nozizeptiver und thermosensibler Nervenfasern

Die Beziehung zwischen Rezeptorerregung und subjektiver Schmerzwahrnehmung ist jedoch nicht eindeutig. Eine geringe Erregung von CMH-Fasern wird normalerweise noch nicht als schmerzhaft empfunden (VAN HEES & GYBELS, 1981; RAJA ET AL., 1990). Die Rezeptorschwelle unterscheidet sich also von einer "zentralnervösen" Schmerzschwelle. Weiterhin stimmt der Reaktionsverlauf von CMH-Fasern bei wiederholter oder tonischer Reizung nicht mit dem Verlauf des Schmer-

zempfindens überein. Während die Entladungsfrequenz der CMHs während tonischer Hitzereizung langsam abnimmt, also adaptiert, nimmt die Schmerzwahrnehmung im selben Zeitraum zu (LAMOTTE, THALHAMMER UND ROBINSON, 1983) oder bleibt gleich (MEYER & CAMPBELL, 1981). Das gleiche gilt auch für tonische mechanische Reize (RAJA ET AL., 1990). Die beschriebenen Inkonsistenzen zwischen Schmerzwempfinden und Rezeptorerregung machen die Annahme zeitlicher und räumlicher Summation afferenter Signale zur Erklärung der Schmerzwahrnehmung erforderlich (RAJA ET AL., 1990; LAMOTTE ET AL., 1982).

Zentralnervöse Reizleitung

Die peripheren nozizeptiven Nervenfasern treten über die Hinterwurzeln in das Rückenmark ein, wo sie im Hinterhorn (im Kopfbereich im Trigeminskern) auf zentrale Neurone umgeschaltet werden (Abb. 2). Innerhalb des Rückenmarks werden histologisch 10 verschiedene Zellschichten (Laminae) beschrieben, die sich unter anderem durch unterschiedlichen afferenten Einstrom unterscheiden (REXED, 1952). Die nozizeptiven Hinterhornneurone liegen vor allem in den oberen (superficialen) Laminae I und II, teilweise auch in der tiefen Lamina V des Rückenmarks (CERVERO, 1986). Hinterhornneurone werden nach der Art ihres afferenten Einstroms in verschiedene Klassen unterteilt; die beiden nozizeptiven Neuronenklassen sind schon seit MENDELL (1966) bekannt (CERVERO, 1986):

Class 3-Neurone werden ausschließlich von Nozizeptoren hoher Schwelle innerviert, die entweder rein mechanosensitiv sind (class 3a) oder mechano- und thermosensitiv (class 3b). Diese Neurone übertragen ausschließlich nozizeptive Information über normalerweise schmerzhaft Reize, deshalb werden sie auch *spezifisch nozizeptive Neurone* (engl. *nociceptive-specific; NS*) genannt. *Class 2-Neuronen* erhalten einen konvergenten afferenten Einstrom von Nozizeptoren und von niederschwelligen Mechanorezeptoren. Diese *multirezeptiven Neuronen* (engl. 'low-threshold' oder 'wide-dynamic-range'; WDR) zeigen unter bestimmten Reizbedingungen eine Steigerung ihrer Empfindlichkeit und haben deshalb eine besondere Bedeutung für Sensibilisierung und Chronifizierung von Schmerz, die noch ausführlich diskutiert wird (vgl. 2.3.1.). Die spezifisch nozizeptiven Neurone sind vor allem, aber nicht ausschließlich, in Lamina I lokalisiert und erhalten dort überwiegend afferenten Einstrom aus A δ -Fasern (HYLDEN, HAYASHI, BENNETT UND DUBNER, 1985). Multirezeptive Neurone werden in den Laminae II und V gefunden, wobei die afferente Information in Lamina II (Substantia gelatinosa) vor allem aus C-Fasern der Haut kommt (CERVERO, 1986).

Auf der Ebene des Rückenmarkssegments wird die nozizeptive Information durch Weiterleitung über Interneurone zur Auslösung sympathischer und nozifensiver motorischer Reflexe genutzt (Abb. 2). Die Nervenfasern der nozizeptiven Hinterhornzellen ziehen schließlich zum kontralateralen Vorderseitenstrang des Rückenmarks

(Tr. anterolateralis), dessen Bahnen zur *Formatio reticularis* im Hirnstamm (Tr. spinoreticularis) und zum Thalamus führen (Tr. spinothalamicus). Weitere Verbindungen oder Kollaterale des Vorderseitenstrangs ziehen zum *zentralen Höhlengrau* (Substantia grisea, periaquäduktale Graue Substanz, PAG), welches über die Produktion körpereigener Opiate (Endorphine) und absteigende Bahnen eine zentrale Rolle bei der Schmerzhemmung spielt. Wahrscheinlich existieren Verbindungen des PAG zu einem weiteren Hirnstammkern, dem *Locus coeruleus* (LC), da synergistische Interaktionen beider Kerne in der Modulation der Schmerzwahrnehmung durch Opiate bei der Ratte bekannt sind (BODNAR, PAUL UND PASTERNAK, 1991). *Nucleus raphe magnus* ist der dritte Hirnstammkern, der eine wichtige Rolle in der Schmerzhemmung spielt (BASBAUM, MARLEY, O'KEEFE UND CLANTON, 1977; ABBOTT, MELZACK UND SAMUAL, 1982). Von diesem Kern ziehen absteigende hemmende Bahnen im *dorsolateralen Funiculus* (DLF) zu nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks und modulieren dort den afferenten Einstrom (WATKINS & MAYER, 1982).

Ein kleiner Teil der im Rückenmark aufsteigenden nozizeptiven Fasern wird ipsilateral zur Medulla oblongata geleitet und beeinflusst wahrscheinlich vegetative Schmerzreaktionen (DROSTE, 1988). Vom Trigemuskern ziehen eigene Bahnen sowohl zur *Formatio* als auch zum Thalamus (Tr. trigeminothalamicus). Die *Formatio reticularis* reguliert über das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) Wachheit und bewusste Aufmerksamkeit. Der afferente Einstrom in dieser Struktur, also auch Schmerzreize, verändern diese Funktionen. Neben der Vigilanz können Schmerzen über Hirnstammreflexe auch kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen beeinflussen (ZIMMERMANN, 1993).

Für die Weiterleitung der nozizeptiven Fasern zum Großhirn werden funktionell und anatomisch zwei Systeme unterschieden, die entsprechend ihrer Lage und ihren Zielkernen im Thalamus als *mediales und laterales System der Reizleitung* bezeichnet werden. Das entwicklungsgeschichtlich ältere mediale System (Tr. palaeospinothalamicus) führt vor allem Bahnen von der *Formatio reticularis*, jedoch auch Bahnen vom Tr. spinothalamicus und Tr. trigeminothalamicus über die medialen Thalamuskern (Nuclei centralis lateralis, centralis medianus, parafascicularis). Diese Kerne stehen wahrscheinlich mit dem limbischen System und dem Hypothalamus in Verbindung. Im entwicklungsgeschichtlich jüngeren lateralen System (Tr. neospinothalamicus) ziehen die Bahnen des Tr. spinothalamicus und Tr. trigeminothalamicus zu den lateralen, somatosensorischen Thalamuskernen (Ventrobasalkern) und von dort wahrscheinlich zum somatosensorischen Cortex (ZIMMERMANN, 1993).

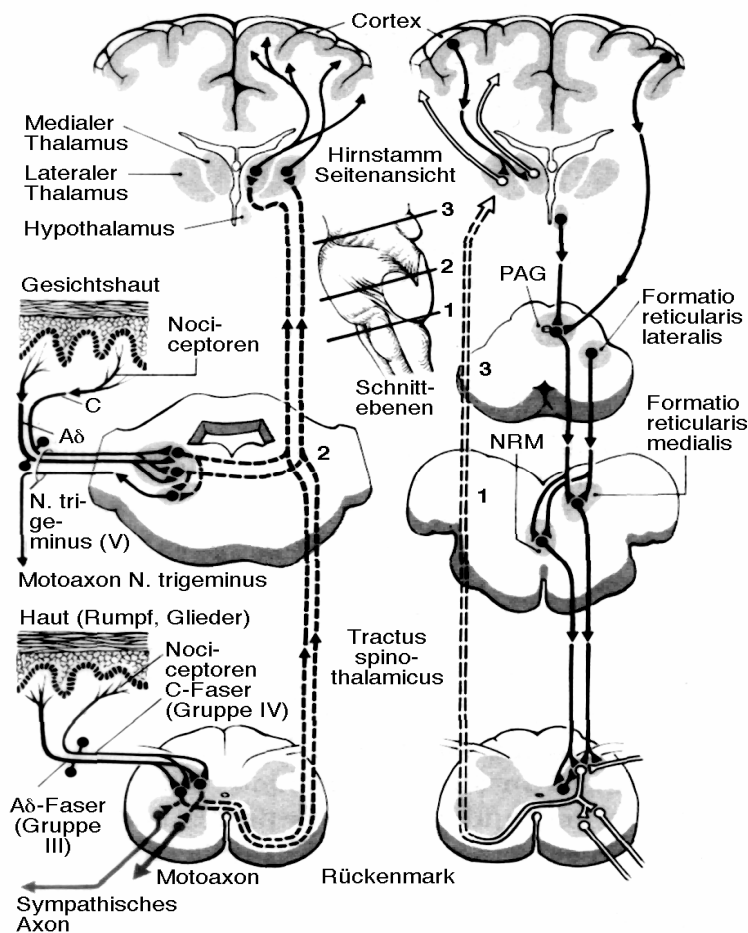


Abb. 2: Periphere und zentralnervöse Reizleitung schmerzhafter Reize (links) und absteigende, schmerzmodulierende Systeme (rechts). Bei den aufsteigenden Bahnen sind nur Tr. spinothalamicus und Tr. trigeminothalamicus dargestellt, andere Schmerzbahnen fehlen. Die Hirnstammschnitte sind: 1 cranialer Rand der unteren Olive, 2 Mitte der Pons, 3 unteres Mesencephalon. PAG= periaquaeduktales Grau, NRM= N. raphe magnus (Quelle: SCHMIDT & THEWS, 1990. Kap. 10, S. 242, Abb. 10-7. Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags und der Autoren).

Phasische und tonische Schmerzreize

Pharmakologische Studien zur analgetischen Wirkung von Opiaten in tierexperimentellen Schmerzmodellen belegen die Annahme zweier unterschiedlicher Schmerzverarbeitungssysteme (ABBOTT, FRANKLIN, LUDWICK UND MELZACK, 1981; ABBOTT, MELZACK UND LEBER, 1982; MELZACK, 1990). Diese Arbeiten zeigen, dass *kurze (phasische) Schmerzreize* anders verarbeitet werden als *lang anhaltende (tonische) Schmerzreize*:

a) *Unterschiedliche Morphintoleranz:* Als klassisches Schmerzmodell für die Verarbeitung phasischer Reize ist der Schwanzzucktest (engl. tail-flick) bei der Ratte bekannt. Bei diesem Verfahren, das auf einem nozifensiven Reflex des Tiers beruht, wird der Schwanz der Ratte erhitzt und die Zeit bis zum reflektorischen Wegziehen des Schwanzes ('tail-flick') gemessen. Die Latenz des Reflexes variiert mit der Schmerzintensität und wird deshalb in diesem Reizmodell als Schmerzmaß verwendet. Verschiedene Studien hatten ergeben, dass unter diesen phasischen Reizbedingungen das Tier sehr schnell Toleranzeffekte zeigte, das heißt die Dosis musste fortlaufend erhöht werden, um gleich bleibende analgetische Wirkung zu erzielen (ABBOTT ET AL., 1982; MELZACK, 1990). Dies stand im Widerspruch zu klinischen Erfahrungen, da in der Behandlung von Schmerzpatienten mit Morphin weder Toleranz noch psychische Sucht bekannt sind. Dieser Widerspruch wurde von ABBOTT, MELZACK UND SAMUAL (1982) als Hinweis auf zwei verschiedene Schmerzleitungssysteme verstanden, die mit lateralem und medialem System der Reizleitung identifiziert wurden. Die Vermutung lag nahe, dass das phasische Reizmodell des 'tail-flick' kein adäquates Modell klinischer Schmerzen ist und deshalb eine andere Art der Schmerzverarbeitung aktiviert. Dubuisson & DENNIS (1977) hatten ein tierexperimentelles Schmerzmodell mit tonischen Schmerzreizen entwickelt, das eher die "pathische" Schmerzverarbeitung des medialen Systems aktivieren sollte. Beim "Formalintest" wird einer Ratte verdünntes Formaldehyd in die Pfote injiziert, was zu einem lang anhaltenden dumpfen und brennenden Schmerz führt. Dies entspricht der Qualität des "zweiten Schmerzes". Unter diesen Bedingungen entwickelte die Ratte kaum eine Toleranz gegen Morphin, was in Einklang mit den klinischen Beobachtungen war. Der Gegensatz zur starken Toleranzentwicklung bei phasischen Reizen wurde mit unterschiedlichen Toleranzeigenschaften der beiden Schmerzverarbeitungssysteme erklärt (MELZACK, 1990).

b) *Unterschiedliche Schmerzhemmung:* Ein weiterer Beleg für die unterschiedliche Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize ist der Nachweis verschiedener Schmerzhemmsysteme. Als eine der Hauptbahnen absteigender Schmerzhemmung ist die Verbindung vom Nucleus raphe magnus (NRM) über den dorsolateralen Funiculus (DLF) zu nozizeptiven Hinterhornneuronen bekannt (WATKINS & MAYER, 1982). Nach systemischer Morphingabe kann die Analgesie auf phasische Schmerzreize ("tail-flick" bei der Ratte) beispielsweise durch Läsionen des NRM (ABBOTT, MELZACK UND SAMUAL, 1982) oder durch bilaterale Durchtrennung des DLF unterdrückt werden (RYAN, WATKINS, MAYER UND MAIER, 1985). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Morphin-Analgesie tonischer Reize (Formalintest bei der Ratte) durch Läsion des DLF unbeeinflusst bleibt (RYAN ET AL., 1985). Phasische und tonische Schmerzen werden also durch unterschiedliche Mechanismen der Schmerzhemmung moduliert.

Die Unterschiede in der Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize wurden auf die funktionellen Unterschiede von medialem und lateralem System der zentralen Reizleitung zurückgeführt: Während das laterale System vorwiegend durch phasische Schmerzreize beeinflusst wird, werden im medialen System eher lang anhaltende tonische Schmerzen verarbeitet (ABBOTT, MELZACK UND SAMUAL, 1982). Für phasische Schmerzreize wird eine schnelle Weiterleitung im lateralen System angenommen, die durch eine starke absteigende Hemmung vom periaquäduktalen Grau rasch gehemmt wird. Tonische Reize aktivieren dagegen eher das mediale System und verursachen damit über die Verbindungen dieser Reizleitung zum limbischen System die affektbezogenen pathischen Schmerzanteile, die quälenden Aspekte des Leidens und der Bedrohlichkeit, die typisch für klinische Schmerzen sind.

Kortikale Schmerzverarbeitung

Über die Rolle des *Cortex* in der Schmerzverarbeitung ist bisher wenig bekannt. Beobachtungen an Kriegsversehrten (HEAD & HOLMES, 1911) und Experimente mit kortikaler Elektrostimulation (PENFIELD & BOLDREY, 1937) schienen dem Cortex nur eine geringe Bedeutung in der Schmerzwahrnehmung beizumessen. Neuere Studien, mit den kombinierten bildgebenden Verfahren der Positronenemissions-(PET) und Kernspintomografie, belegen eine kortikale Aktivität auf schmerzhaft tonische Reize in den primären (SI) und sekundären (SII) somatosensorischen Rindenarealen sowie im anterioren Cingulum (TALBOT, MARRETT, EVANS, MEYER, BUSHNELL UND DUNCAN, 1991). Es ist jedoch nach wie vor nicht klar, ob die Schmerzinformation aus den Nozizeptoren der Haut eine ähnliche topographische Projektion im Gyrus postcentralis besitzt, wie sie beispielsweise für den Tastsinn bekannt ist. Zwar können Schmerzreize im Allgemeinen gut lokalisiert werden, jedoch könnte die Ortsinformation auch durch Mitterregung niederschwelliger Mechanorezeptoren vermittelt werden.

Experimente, bei denen die nicht-nozizeptiven Fasern blockiert werden belegen immerhin, dass auch rein durch C-Fasern vermittelte schmerzhaft Reize gut lokalisiert werden können (KOLTZENBURG, HANDWERKER UND TOREBJÖRK, 1993), und dass kortikale Aktivität auf diese Reize im primären sensorischen Rindenfeld (SI) vorhanden ist (PIERO, FERRACUTI, SABATINI, PANTANO, CRUCCU UND LENZI, 1994). Ein eindeutiges "Zentrum der Schmerzwahrnehmung" im Gehirn, als Ort bewusster Schmerzwahrnehmung, kann aber dennoch nicht identifiziert werden (ZIMMERMANN, 1993). Vielmehr muss man davon ausgehen, dass Schmerzwahrnehmung durch die Einflüsse aller beteiligten neurophysiologischen Strukturen bestimmt wird.

Neurophysiologische Schmerztheorien

Die Ursprünge der naturwissenschaftlichen Schmerzforschung sind in den physiologischen Wissenschaften des ausgehenden 19. Jahrhunderts zu finden. Drei konkurrierende Schmerzmodelle sind aus dieser Zeit bekannt. Die "*Spezifitätstheorie*" geht auf den Physiologen JOHANNES MÜLLER (1837a,b) und auf sein "Gesetz der spezifischen Sinnesenergien" zurück. Nach dieser Vorstellung hängt die Qualität einer Wahrnehmung nicht vom Reiz ab, sondern vom aktivierten Rezeptor und seiner Reizleitung. Für die Schmerzwahrnehmung wird demnach ein eigenes Sinnessystem mit einem spezifischen Rezeptor postuliert. Obwohl BLIX & GOLDSCHIEDER 1898 spezifische Rezeptoren für Warm- und Kaltempfindungen nachweisen konnten und damit das "Gesetz der spezifischen Sinnesenergien" belegten, begründeten beide eine "*Intensitätslehre*" des Schmerzes (z.B. BLIX, 1894; GOLDSCHIEDER, 1894). Nach dieser Vorstellung entsteht Schmerz durch intensive taktile Reizung und durch eine zentrale Summation dieser Empfindungen. Die Konzepte des spezifischen Rezeptors, der zentralen Summation und der damit verbundenen Vorstellung einer "zentralen Schmerzschele", bei deren Überschreitung Schmerz empfunden wird, fanden später Eingang in die Schmerztheorien unseres Jahrhunderts, insbesondere in die "Gate-Control-Theory" (MELZACK & WALL, 1965). Die Spezifitätstheorie wurde von FREY (1852-1932) bestätigt, der mit seinen Techniken zur Untersuchung der Hautsinne sensible Punkte auf der Haut mit einer reinen Schmerzempfindlichkeit nachweisen konnte. Der Nachweis spezifischer Schmerzrezeptoren in der Haut, der "Nozizeptoren", gelang schließlich ZOTTERMANN (1939).

Der englische Neurologe HEAD (1905) formulierte aufgrund klinischer Erfahrungen eine dritte Linie der Schmerztheorien, die bestimmte Qualitäten der Schmerzwahrnehmung zu neurophysiologischen Substraten zuordnet. Er nahm zwei afferente Fasersystemen der Hautsinne an, die er nach den zugeordneten Wahrnehmungsqualitäten "*protopathisch*" und "*epikritisch*" nannte. Das protopathische System sollte demnach aus unmyelinisierten Afferenzen bestehen und affektive Sensationen vermitteln. Das epikritische System sollte dagegen über empfindlichere Rezeptoren präzise Informationen über den Reiz vermitteln und darüber hinaus das protopathische System hemmen. Das Konzept der Hemmung, bei Head erstmals in einer Schmerztheorie eingeführt, war ein weiteres wichtiges Element der "Gate-Control-Theory" (MELZACK & WALL, 1965). Obwohl die Schmerzwahrnehmung nach heutigem Stand der Forschung nicht auf die Vorgänge in der peripheren Afferenz reduziert werden kann, sind in der Schmerztheorie von Head viele Elemente enthalten, deren Annahme bestätigt wurde. Damit sind vor allem die beiden unterschiedlich schnellen peripheren Fasergruppen der A δ - und C-Fasern gemeint, sowie die Idee zweier unterschiedlicher "Modi" der Schmerzverarbeitung, deren Funktionen heute

dem medialen und dem lateralen System der zentralen Reizleitung zugeordnet werden.

Die "Gate-Control-Theory"

Die Schmerztheorie von MELZACK & WALL (1965) integrierte erstmals diejenigen Konzepte der älteren Theorien, die sich bis dahin als brauchbar oder richtig erwiesen hatten. Die Ideen der zentralen Summation, der zentralen Schwelle sowie der Hemmung von Schmerz sind in diesem Schmerzmodell enthalten. Die Kernaussage der "Gate-Control-Theory" besteht in der Annahme eines spinalen "Tormechanismus" ("gate"), der den Einstrom peripherer somatosensorischer Afferenzen moduliert, bevor eine Schmerzwahrnehmung ausgelöst wird. Der Tormechanismus in der Substantia gelatinosa (Laminae 2 und 3 des Rückenmarks) wird durch den Einfluss dicker, myelinisierter A β -Fasern geschlossen, während Aktivität der "kleinen" nozizeptiven A δ - und C-Fasern das Tor öffnet. Somit bestimmt das Verhältnis des Einstroms von dicken und dünnen Nervenfasern, ob Schmerz wahrgenommen wird oder nicht. Ein solches Prinzip steht in der Tradition von *"Erregungsmustertheorien"* des Schmerzes, die schon bei HEAD (1905) oder bei NOORDENBOOS (1959) vertreten wurden. Das Konzept der Schmerzmodulation über einen spinalen Tormechanismus erfuhr zusätzlich eine wichtige Erweiterung in der Vorstellung der absteigenden Hemmung, nach der das spinale Tor auch durch Nervenimpulse vom Gehirn aus geschlossen werden kann. Ein spezialisiertes System schneller myelinisierter Nervenfasern soll als "Trigger zentraler Kontrolle" selektiv kognitive Prozesse auslösen, welche über die absteigende Hemmung den Tormechanismus beeinflussen. Wenn die Aktivität der spinalen Transmissionszellen die "zentrale Schmerzschwelle" überschreitet, wird ein "Aktionssystem" aktiviert, welches Grundlage der schmerztypischen Erlebens- und Verhaltensmuster ist (Grundelemente der "Gate-Control-Theory" nach MELZACK & DENNIS, 1978; vgl. Abb. 3).

In diesem Modell, dessen Details neurophysiologisch begründet sind (siehe MELZACK & DENNIS, 1978), kommt sowohl dem peripheren afferenten Einfluss der "kleinen Nervenfasern" als auch der zentralen efferenten Modulation von Schmerz eine gleichberechtigte Bedeutung zu. Die Funktion der "kleinen Nervenfasern" beschränkt sich dabei nicht nur auf die Übertragung nozizeptiver Information auf die spinalen Transmissionszellen, bis zur Überschreitung der zentralen Schwelle. Der Einstrom aus diesen Fasern erleichtert selbst auch die Übertragung durch die "Öffnung des Tores", so dass durch dieses Modell auch Summation, lang andauernde Schmerzen sowie die Ausbreitung der Schmerzempfindung erklärt werden können (MELZACK & DENNIS, 1978). Gleichzeitig kann die Aktivität dieser Fasern durch zentrale (absteigende Hemmung) und periphere Einflüsse (dicke myelinisierte Fasern) moduliert werden. Damit wurde erstmals die eindimensionale Sichtweise der bisherigen Schmerzmodelle überwunden, nach der ein somatosensorischer afferen-

ter Einstrom weitgehend im Verhältnis 1:1 in eine Schmerzwahrnehmung übersetzt wird. Die "Gate-Control-Theory" erlaubt über das Konzept der efferenten Schmerzmodulation am "gate" eine *mehrdimensionale Betrachtungsweise von Schmerz*, die neben den sensorischen Anteilen der Schmerzwahrnehmung motivationale-affektive und kognitive Schmerzanteile einbezieht. Schmerzwahrnehmung ist damit weniger das Produkt eines spezifischen "Schmerzzentrums" im Gehirn, sondern sie entsteht durch die Einflüsse mehrerer neuroanatomisch definierter Hirnstrukturen. Auf der perceptiven Ebene resultieren diese Einflüsse nach Melzack in drei *Dimensionen der Schmerzwahrnehmung*, der sensorisch-diskriminativen Dimension, der motivational affektiven Dimension und der kognitiv evaluativen Dimension (Zusammenfassung nach MELZACK & DENNIS, 1978).

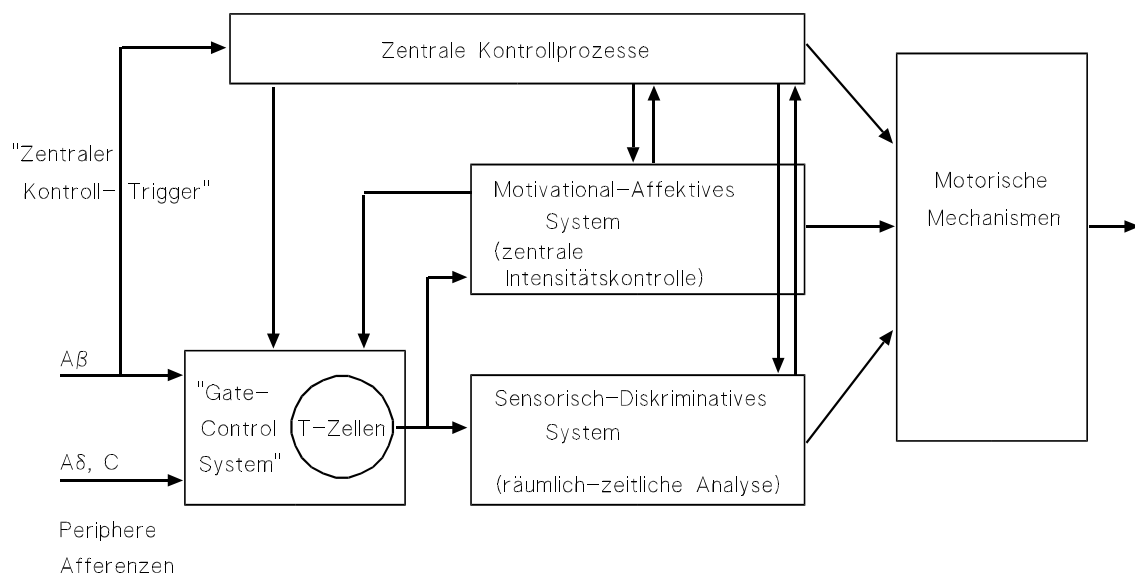


Abb. 3: Die "Gate-Control-Theory" (Quelle: MELZACK & DENNIS, 1978. S. 7, Abb. 1. Mit freundlicher Genehmigung von Raven Press Inc. und der Autoren).

Die neuroanatomischen Strukturen, die der *sensorisch-diskriminativen Dimension* zugrunde liegen, werden mit den schnellen spinothalamischen Projektionsbahnen des lateralen Systems identifiziert, die über den Ventrobasalkern des Thalamus den Cortex erreichen (vgl. 2.1.). Räumliche und zeitliche Aspekte eines Reizes sowie seine Intensität werden durch dieses System vermittelt. Die funktionale Charakterisierung dieser Dimension entspricht den "epikritischen" Wahrnehmungsqualitäten des Head'schen Schmerzmodells.

Die *motivational-affektive Dimension* ist neuroanatomisch durch das mediale System der Reizleitung repräsentiert, in dem vor allem Bahnen des Tr. palaeospinothalamicus über die Formatio reticularis zum medialen Thalamus ziehen (vgl. 2.1.). Wegen der Projektion zu den unspezifischen Thalamuskernen wird diese Bahn auch "unspezifisches" System genannt; die Erregung in diesem System breitet sich diffus über die höheren Hirnareale aus. Das Prinzip der diffusen, divergierenden Reizleitung ist ein Charakteristikum des medialen Systems. Der afferente Einstrom von C-Fasern im Hinterhorn zeigt bereits große Divergenz und ist wenig präzise, und in den spinalen Projektionsbahnen setzt sich dieses Prinzip durch kurze, multisynaptische Verbindungen fort (CERVERO, 1986). Im medialen Thalamus resultiert eine solche Reizleitung in großen rezeptiven Feldern der sensiblen Neurone. Diese Eigenschaften der medialen Reizleitung werden als Ursache für die unscharfen und schwer lokalisierbaren Schmerzqualitäten (2. Schmerz, viszeraler Schmerz) angesehen.

Die Verbindungen des medialen Systems zur Formatio reticularis beeinflussen die Funktionen von Wachheit und Aufmerksamkeit sowie aversive Reaktionen. Weiterhin können in diesem Areal über Hirnstammreflexe vegetative Reaktionen ausgelöst werden, die Atmung und kardiovaskuläre Aktivität beeinflussen. Erregung im medialen Thalamus löst Angstreaktionen in Zusammenhang mit Fluchtverhalten aus. Die Funktionen des medialen Thalamus sind jedoch nicht auf die affektiven Anteile der Schmerzwahrnehmung beschränkt. Auch Melzack war bekannt, dass von diesen Thalamuskernen zusätzlich detaillierte Informationen über den Reiz vermittelt werden (MELZACK, 1978).

Dies belegt auch eine neuere Studie mit mikroneurografischen Ableitungen im medialen Thalamus des Affen (BUSHNELL & DUNCAN, 1989). Die Thalamusneurone diskriminierten kleine Intensitätsunterschiede thermischer Reize, auf deren Entdeckung der Affe in einer Konditionierungsaufgabe trainiert war. Die Leistung auf der neuronalen Ebene war dabei oft besser als die über das Verhalten bestimmte Unterschiedsschwelle des Affen. Die korrekte Detektion der Reizunterschiede war demnach nicht vom bewussten Erleben abhängig. Die Studie belegt, dass der mediale Thalamus auch sensorische Reizanteile vermittelt.

Vom medialen Thalamus ziehen schließlich Projektionen zum limbischen System und zum Hypothalamus; indirekte Verbindungen existieren möglicherweise auch

zum frontalen Cortex. Damit sind Hirnstrukturen in die Schmerzwahrnehmung integriert, die allgemein als Substrate affektiver Reaktionen wie Angst und Aggression sowie motivationaler Anteile, wie Flucht- und Vermeidungsverhalten, betrachtet werden. Die affektiv-motivationale Dimension umfasst also alle Aspekte des Schmerzleidens, der Angst und der Bedrohlichkeit, Schmerzqualitäten, die HEAD (1905) als "protopathische" Schmerzanteile zusammengefasst hatte.

Die *kognitiv-evaluative Dimension* beinhaltet schließlich die höheren kortikalen Funktionen der bewussten Wahrnehmung und der Beurteilung schmerzhafter Reize aufgrund von individuellen Lernerfahrungen und kulturell tradierten Werten. Die schnellen somatosensorischen Bahnen, die im Hinterstrang des Rückenmarks aufsteigen, sollen dabei frühzeitig präzise Informationen über den Schmerzreiz vermitteln, die eine kognitive Bewertung des Reizes noch vor der Aktivierung der diskriminativen und motivationalen Systeme ermöglicht. Je nach Ergebnis dieser Bewertungsmechanismen kann dann eine Hemmung der beiden langsameren Systeme erfolgen (MELZACK & DENNIS, 1978).

Wenn auch einige der Annahmen der "Gate-Control-Theory" als widerlegt angesehen werden und das Zusammenspiel der neuroanatomischen Substrate der drei Dimensionen weitgehend ungeklärt ist, so sind doch die Konzepte der mehrdimensionalen Betrachtung von Schmerzverarbeitungsprozessen sowie der zentralen Modulation von Schmerz nach wie vor aktuell. Dies hat unmittelbare Bedeutung für das Problem der adäquaten Beschreibung von Schmerz bzw. der Schmerzmessung (vgl. 2.4. und 2.5.).

2.2. Allgemeine Psychologie der Schmerzwahrnehmung

In der Darstellung der neurophysiologischen Grundlagen der Schmerzwahrnehmung (vgl. 2.1.) wurde bereits deutlich, dass Schmerz eine Vielzahl funktioneller Strukturen des peripheren und zentralen Nervensystems beeinflusst. Schmerz ist durch diese komplexe Reizleitung mit einer Reihe psychologischer Funktionen verbunden, die auf verschiedenen Ebenen das Schmerzerleben konstituieren. Die Allgemeine Psychologie betrachtet einige dieser Aspekte der Schmerzerfahrung, ohne jedoch eine umfassende Definition von Schmerz geben zu können. Die Betrachtung von Schmerz als Sinnesmodalität, als Gefühl, Affekt oder als Triebzustand liefert dennoch einige wichtige Bestimmungsstücke des Phänomens.

Wahrnehmungspsychologie

Schmerz als Sinnesmodalität wird der Gesamtheit der *somato-viszeralen Sensibilität* zugeordnet. Die Rezeptoren dieser Gesamtheit, die mechanosensible, propriozeptive, thermozeptive und nozizeptive Sensibilität besitzen, sind nicht zu Sinnesorganen

zusammengefasst wie bei Auge und Ohr, sondern weit über den ganzen Körper verteilt (vgl. 2.1.). Die Qualität einer Schmerzwahrnehmung ist eng mit dem Entstehungsort des Schmerzes verbunden. Schmerzen der Eingeweide oder *viszerale Schmerzen* werden deshalb vom *somatischen Schmerz*, der Haut und Bewegungsapparat betrifft, unterschieden. Der viszerale Schmerz ist von einem dumpf bohrenden und schwer lokalisierbaren Charakter; er wird beispielsweise durch Entzündungen (Blinddarm), Dehnungsreize der Hohlorgane, durch Spasmen oder starke Kontraktionen der inneren Organe verursacht (BIRBAUMER & SCHMIDT, 1989). Somatische Schmerzen werden nochmals in den *Oberflächenschmerz* der Haut und in den *Tiefenschmerz* von Knochen, Gelenken, Muskeln und Bindegewebe unterteilt. Letztere Schmerzqualität hat dabei Ähnlichkeit mit dem viszeralen Schmerz (s.o.). Beim Oberflächenschmerz kann die scharfe, gut lokalisierbare Qualität des *ersten Schmerzes* von der dumpf brennenden und lange anhaltenden Qualität des *zweiten Schmerzes* unterschieden werden. Ein Nadelstich oder ein Schnitt mit einem Messer löst zunächst eine Empfindung ersten Schmerzes aus, die dann schnell adaptiert und in die brennende, lang andauernde Nachempfindung des zweiten Schmerzes übergeht. Auf die neurophysiologischen Ursachen dieser spezifischen Sinnesempfindungen wurde bereits eingegangen (vgl. 2.1.).

Einige wenige wahrnehmungspsychologische Modelle erlangten in der frühen Schmerzforschung Bedeutung als mögliche Erklärungsmodelle für die große Variabilität "veränderter Schmerzwahrnehmung" bei chronischen Schmerzpatienten. Nach der *Theorie des Adaptationsniveaus* von HELSON (1965) wird die Schmerzwahrnehmung durch frühere Erfahrungen mit schmerzhaften Reizen, aber auch durch aktuelle Umgebungsreize, beeinflusst. Drei Faktoren bestimmen nach diesem Modell die Wahrnehmung jeglicher Reize: Der aktuelle Reiz selbst, die Hintergrunds- oder Kontextbedingungen des Reizes sowie die Reizvorgeschichte. Die Einführung solcher Randbedingungen erlaubt die Erklärung großer interindividueller Unterschiede in der Reizverarbeitung. Schmerzen, die bereits bekannt sind oder die unter bekannten Kontextbedingungen auftreten, würden nach diesem Modell als geringer eingeschätzt werden als ohne entsprechende Vorerfahrung. "Schmerz-erfahrene" Patienten würden demnach klinische oder experimentelle Schmerzen niedriger einschätzen als "Schmerz-naive" Gesunde, eine Hypothese, die auch experimentell bestätigt werden konnte (ROLLMAN, 1983). Häufige Schmerzerfahrungen müssten also unempfindlicher gegen Schmerz machen, eine Aussage, die für psychologische Chronifizierungsmodelle Relevanz besitzt (vgl. 2.3.2.).

Im Gegensatz zur Vorstellung von "Gewöhnung" an Schmerz geht die *Hypervigilanztheorie der Schmerzwahrnehmung* (CHAPMAN, 1978) von einer Sensibilisierung gegenüber schmerzhaften Reizen aus, die ebenfalls durch Vorerfahrungen mit Schmerzen bestimmt wird. Nach diesem Modell erlernen Personen im Sinne der klassischen Lerntheorien (s.u.) gewisse perzeptuelle Gewohnheiten (engl. "habits")

in der Beurteilung von Reizen. Eine solche Lerngeschichte konstituiert bei bestimmten Personen die Neigung zur "Hypervigilanz", also zu einer erhöhten Aufmerksamkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber aversiven und vor allem schmerzhaften Reizen. Auch dieses Modell wurde in der frühen Schmerzforschung als möglicher Chronifizierungsmechanismus diskutiert (vgl. 2.3.2.).

Motivations- und Emotionspsychologie der Schmerzwahrnehmung

Schmerz wurde auch im Sinne motivationaler Zustände betrachtet, da gewisse Ähnlichkeiten zwischen Schmerz und Trieberregungszustand identifizierbar sind (z.B. IZARD, 1981). Schmerz hat wie der Trieb eine zeitlich-räumliche Organisation, er informiert also, wann und wo eine Aktivität notwendig ist, beispielsweise bei der Versorgung einer Wunde, und er signalisiert eine negative Lustqualität. Das Beispiel des sexuellen Masochismus zeigt darüber hinaus, dass die Lustqualität des Schmerzes kontextabhängig modifizierbar ist und nicht ausschließlich unlustbetont sein muss.

Integrative und das Verhalten organisierende Aspekte von Schmerz im Sinne eines motivationalen Zustandes wurden in einem Modell von BOLLES & FANSELOW (1980) beschrieben (*"Perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain"; PDR-Modell*). Nach dieser Vorstellung aktivieren Angst und Schmerz zwei konkurrierende motivationale Systeme, die sich auf spezifische Weise gegenseitig hemmen. Schmerzhaft Reize oder die Erwartung von Schmerz erzeugen in einer "perzeptuellen" Phase Angst, die wiederum in einer "defensiven" Phase Verteidigungsverhalten oder Flucht motiviert. Eine schmerzhaft Verwundung motiviert jedoch auch Verhaltensweisen des Rückzugs und der Erholung, die im Sinne einer "Erholungsphase" der Heilung förderlich sind und gleichzeitig die Schmerzwahrnehmung erleichtern sollen. Dies widerspricht jedoch der Verhaltensorganisation des "Verteidigungssystems". Die Autoren postulieren deshalb starke Hemm-Mechanismen zwischen "Erholungssystem" und "Verteidigungssystem", die sie in einer Schmerzhemmung durch körpereigene Opiate (Endorphine) identifizieren. Das nach lernpsychologischen Gesichtspunkten detailliert ausgearbeitete Modell stellte erstmals eine ausgearbeitete Beziehung zwischen Angst, Schmerz und stressbedingter Analgesie her (zu weiteren Details vgl. BOLLES & FANSELOW, 1980). Verschiedene neuere Untersuchungen belegen jedoch auch positive Zusammenhänge von Schmerz und Angst, die durch das PDR-Modell nicht erklärbar sind (AL ABSI & ROKKE, 1991; MCNEIL & BRUNETTI, 1992; u.a.). Dabei spielen offenbar kognitive Attributionen im Sinne Schachters eine wesentliche Rolle. Angst, die als relevant für einen Schmerzreiz angesehen wird, scheint demnach Schmerz eher zu verstärken, während Angst ohne eine attribuierte Beziehung zum Schmerzauslöser möglicherweise eher Schmerz hemmt (AL ABSI & ROKKE, 1991).

Lernpsychologische Aspekte

Die Lernparadigmen der klassischen (respondenten) und der instrumentellen Konditionierung haben mittlerweile eine große Bedeutung gewonnen für die multifaktoriellen psychologischen Modelle von Schmerzverarbeitung und Schmerzchronifizierung (vgl. 2.3.).

Das *Modell operanten Lernens*, das auf die Arbeiten von SKINNER (1953) zurückgeht, ist in den Arbeiten von FORDYCE (1976 ff.) zur Erklärung chronischer Schmerzen und als Grundlage einer operanten Therapie von Schmerz herangezogen worden. Ganz im Sinne des Skinner'schen behavioralen Modells konzentriert sich diese Vorstellung auf das beobachtbare Schmerzverhalten, das durch seine positiven bzw. negativen Konsequenzen modifiziert wird. Solche Verstärkungsmechanismen können ein Aufrechterhalten des Schmerzverhaltens bewirken, beispielsweise durch die erwünschten Konsequenzen des Umsorgtseins und der Zuwendung von Angehörigen (positiver Verstärker) oder durch Vermeidung unerwünschter Konsequenzen, wie z.B. einer ungeliebten beruflichen Tätigkeiten oder der Verantwortung für die Familie (negativer Verstärker). Durch solche Lernprozesse ist eine Abkoppelung des Schmerzverhaltens vom ursprünglich auslösenden Reiz (Organbefund, Verletzung) denkbar, ein möglicher Chronifizierungsmechanismus (vgl. 2.3.2.). Eine Analyse der Kontingenzen in der unmittelbaren sozialen Umgebung des Patienten sowie eine genaue Verhaltensanalyse ist im Modell von FORDYCE (1976) die Voraussetzung für eine Modifikation des Schmerzverhaltens, die auf der Änderung dieser begleitenden Umstände des Verhaltens beruht. Die operanten Methoden in der Schmerztherapie versuchen das Schmerzverhalten in Richtung von Aktivitätssteigerung, Reduktion der Inanspruchnahme institutioneller Hilfe, Reduktion von schmerzbezogenem Verhalten sowie Reduktion schmerzreduzierender Medikation bei gleichzeitigem Aufbau gesunden Verhaltens zu beeinflussen (FORDYCE, 1976). Die positiven Effekte solcher Therapien in der Schmerzbehandlung sind heute besser belegt als die postulierten operanten Schmerzverstärkungsmechanismen (vgl. beispielsweise LINTON, 1986 oder FLOR, 1991). Der auf das beobachtbare Verhalten eingeschränkte Ansatz von FORDYCE (1976) wurde durch neuere Arbeiten (FLOR & TURK, 1988; FLOR, BIRBAUMER, SCHULTE UND ROOS, 1991; FLOR, BIRBAUMER, SCHUGENS UND LUTZENBERGER, 1992; FLOR & BIRBAUMER, 1993; FLOR, BEHLE UND BIRBAUMER, 1993) um die "verdeckten" physiologischen und psychologisch-kognitiven Prozesse erweitert und entspricht damit heute der Konzeption des verhaltensmedizinischen Ansatzes. Die kognitiv-behaviorale Behandlung chronischer Schmerzen versucht im Sinne dieses Ansatzes sowohl unangemessenes Schmerzverhalten als auch unangemessene negative "beliefs" und Erwartungen über Schmerz zu identifizieren (vgl. z.B. BAKER & KIRSCH, 1991; WILLIAMS & KEEFE, 1991). Neue Verhaltensweisen und kognitive Fertigkeiten werden mit Unterstüt-

zung von Biofeedback, Hypnose, Entspannungstechniken und Streß-Management eingeübt. Zu einer Übersicht über psychologische Schmerztherapien siehe zum Beispiel MILLER (1993).

Weitere Bedeutung hat der lernpsychologische Ansatz in der Erklärung des oft beschriebenen engen *Zusammenhangs von chronischem Schmerzen mit der Depression* gewonnen (vgl. z.B. DWORKIN ET AL., 1988; HASENBRING, 1987 u.a.). Je nach Klientel und Messinstrument leiden 10-100% chronischer Schmerzpatienten unter Depressionen, wobei die Richtung einer möglichen kausalen Beziehung bis heute ungeklärt ist (MILLER, 1993). Es wurden sowohl Hinweise für die These gefunden, dass die Begleiterscheinungen der chronischen Schmerzerkrankung zu Depressionen führen, als auch für die These, dass Depressionen Schmerzen im Sinne somatoformer Störungen oder Mechanismen der Schmerzverstärkung auslösen können. Nach einer lerntheoretisch begründeten Interpretation erleben chronische Schmerzpatienten im Sinne der von SELIGMAN (1986) beschriebenen "erlernten Hilflosigkeit" häufig einen Verlust der Kontrolle über die positiven oder negativen Konsequenzen ihres Verhaltens. Der subjektiv wahrgenommene Kontrollverlust führt nach dem tierexperimentell belegten Modell von Seligman zu Inaktivität und Depression. Dies hat schließlich weitere Einschränkungen vitaler Funktionen des Patienten zur Folge und setzt damit einen Teufelskreis in Gang, der über verschiedene weitere Mechanismen (s.o.) Schmerzen aufrechterhält, verstärkt und schließlich in die Chronifizierung führen kann (vgl. 2.3.2.).

Der Lernmechanismus des *klassischem oder respondenten Konditionierens* geht auf die Arbeiten PAWLOWS (1941) zurück und beschreibt die Gesetzmäßigkeiten der Assoziation zunächst neutraler Reize an solche Reize (unkonditionierte Stimuli US), die Reflexreaktionen auslösen können (unkonditionierte Reaktionen UR). Die wiederholte Paarung der beiden Reize führt schließlich dazu, dass der neutrale Reiz ebenfalls die Reflexreaktion auslösen kann. Der neutrale Reiz ist damit zum konditionierten Stimulus (CS) geworden, die Reaktion zur konditionierten Reaktion (CR).

Schmerzreize können in diesem Modell als unkonditionierte Reize (UR) betrachtet werden, die sympathische Erregung und erhöhte Muskelspannung als unkonditionierte Reaktionen (UR) zur Folge haben (FLOR, 1991). Neutrale Reize können dann besonders in solchen Situationen, die geeignet sind Schmerz auszulösen, zu konditionierten Reizen (CS) werden. Beispielsweise können dies Reize aus der Kliniksumgebung sein (weiße Arztkittel, Gerüche), wo häufig schmerzhafte Behandlungs- und Untersuchungsmethoden durchgeführt werden. Durch Generalisierung auf ähnliche auslösende Reize kann schließlich die Häufigkeit von Angst, Erregung oder Verspannung im Sinne einer konditionierten Reaktion erhöht werden, was schließ-

lich wiederum Schmerzen erzeugt ("*Schmerz-Spannungszyklus*"; GENTRY & BERNAL, 1977). Verschiedene Erklärungsmodelle der Chronifizierung von Schmerz beziehen sich derzeit auf Mechanismen der respondenten Konditionierung oder auf einen gemischten respondent-operanten Ansatz (vgl. 2.3.2.).

2.3. Neurophysiologische und psychologische Modelle der Chronifizierung

Akute Schmerzen beziehen sich in der Regel auf Schmerzen mit gut identifizierbaren Auslösebedingungen und können normalerweise gut am Körper lokalisiert werden. Auslöser dieser Schmerzen können starke äußere Reize sein, die eine periphere Verletzung zur Folge haben, oder aber endogene Prozesse, wie eine Entzündung. Mit der Beseitigung der Schmerzursache oder im Verlauf des Heilungsprozesses verschwindet der akute Schmerz. Die Gefühlsqualitäten des ersten und des zweiten Schmerzes treten normalerweise auch beim akuten Schmerz auf. Der schnellen, phasischen Komponente des ersten Schmerzes, die auch im Sinne eines "Warnsystems" das schnelle Vermeiden des Schmerzreizes ermöglicht, folgt die länger dauernde tonische Phase des zweiten Schmerzes, die als ein "Erinnerungssystem" die Ausführung der zur Heilung notwendigen Verhaltensweisen sichert. Akuter Schmerz hat also vor allem eine Warn- und eine Schutzfunktion für den Organismus (WALL, 1982).

Chronischer Schmerz hat diese Funktionen des akuten Schmerzes verloren. "Er ist in der Regel nicht mehr Hinweis auf eine Schädigung des Körpers, die gezielt behoben werden kann, noch gibt er Hinweise auf eine drohende Schädigung, die durch geeignete Maßnahmen verhindert werden kann." (KRÖNER-HERWIG, 1993). Chronische Schmerzen können durch organische Ursachen entstehen, die nur schwer zu beeinflussen sind, wie zum Beispiel bei rheumatischen Erkrankungen. Häufig kann jedoch keine adäquate Ursache des Schmerzes festgestellt werden, das Schmerzempfinden ist dann von organischen Ursachen entkoppelt. Chronischer Schmerz ist weiterhin gegenüber dem akuten Schmerz durch eine lange Zeitdauer anhaltender oder immer wiederkehrender Schmerzen gekennzeichnet. Gängige zeitliche Kriterien gehen von 3-6 Monaten aus (z.B. MERSKEY, 1986; FLOR & TURK, 1984). Stehen beim akuten Schmerz noch eher die sensorischen Qualitäten des Schmerzes im Vordergrund, so ist die Wahrnehmung chronischer Schmerzpatienten eher durch die affektiv-motivationalen Begleiterscheinungen des Schmerzleidens bestimmt.

Derzeit kann kein allgemeingültiges oder gar monokausales Modell der Chronifizierung von Schmerz formuliert werden. Aus der experimentellen Schmerzforschung und aus klinischen Beobachtungen sind jedoch eine ganze Reihe von Prozessen bekannt geworden, die sicherlich als bedeutsame Mechanismen der

Chronifizierung betrachtet werden können. Es scheint vor dem Hintergrund einer mehrdimensionalen Betrachtung von Schmerz plausibel, dass solche Prozesse auf allen Verarbeitungsstufen der Schmerzverarbeitung beschrieben werden. Die folgende Übersicht konzentriert sich zunächst ziemlich ausführlich auf die neurophysiologischen Aspekte der Chronifizierung, weil eine ganze Reihe der beschriebenen Prozesse unmittelbare Relevanz für die Ausarbeitung und die Interpretation des im Rahmen dieser Studie erarbeiteten experimentellen Schmerzmodells haben. Nicht weniger wichtig, wenn auch etwas kürzer gefasst, sind die psychologischen Modelle der Chronifizierung von Schmerz zu verstehen, die anschließend diskutiert werden. Die Schlussfolgerungen, die aus der Diskussion der neurophysiologischen und psychologischen Chronifizierungsmechanismen für die klinische und experimentelle Schmerzmessung gezogen werden, sind in einem eigenen Kapitel zusammengefasst (vgl. 2.4.).

2.3.1. Neurophysiologische Modelle der Chronifizierung

Auf der Suche nach den möglichen Ursachen chronischer Schmerzen wurden in der experimentellen Schmerzforschung eine Reihe so genannter *Sensibilisierungsprozesse* beschrieben, die durch neurophysiologische Prozesse Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bewirken können. Verschiedene klinische Beobachtungen, die mit gängigen medizinischen Schmerzmodellen nicht erklärt werden konnten, waren Grund für die Annahme, dass in der Schmerzwahrnehmung Mechanismen der Schmerzverstärkung und der Sensibilisierung eine wichtige Rolle spielen:

a) *Das Andauern des zweiten Schmerzes*: Die Empfindung des zweiten Schmerzes überdauert den Einfluss des schmerzhaften Reizes und wird nur langsam in der Intensität geringer. Die Annahme einer langsamen Reizleitung im medialen System kann dies nur unvollständig erklären, es muss zusätzlich ein Prozess vorhanden sein, der die Erregung aufrecht erhält (z.B. NOORDENBOS, 1959; PRICE, HU, DUBNER UND GRACEY, 1977).

b) *Spontaner Schmerz*: Schmerz kann bei Abwesenheit externer Reize spontan auftreten, beispielsweise bei der sympathischen Reflexdystrophie (z.B. HANKEMEIER, 1993; BLUMBERG, 1993), bei myofaszialen Schmerzen (z.B. DRECHSEL, 1993) oder bei neuropathischen Erkrankungen (z.B. HILDEBRANDT, 1993).

c) *Allodynie*: Bei neuralgischen Schmerzsyndromen, wie der Trigeminusneuralgie oder der Zostererkrankung, können leichte Berührungen plötzliche und intensive Schmerzen auslösen, die lange andauern können (z.B. SPROTTE, 1993; HEMPEL, 1993; RAJA ET AL., 1990). Verschiedene andere neuropathische Erkrankungen, z.B. diabetische Polyneuropathie oder Kompressionssyndrome, gehen mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Haut auf mechanische Reize einher (z.B. HILDEBRANDT, 1993).

d) *Hyperalgesie*: Nach Gewebsverletzungen findet man im geschädigten und im umliegenden Areal eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit oder Hyperalgesie, bei der auch sonst nicht-schmerzhaft Reize Schmerzen auslösen können (RAJA ET AL., 1990). Dies kann bei peripheren Verletzungen auftreten, aber auch infolge entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (z.B. RASPE & REHFISCH, 1993).

e) *Chronischer Schmerz*: Manche Patienten haben beispielsweise Kopf- oder Rückenschmerzen ohne einen erkennbaren Organbefund, die über Jahre hinweg immer wieder auftreten, dabei unverändert stark bleiben oder sogar schlimmer werden (z.B. HASENBRING, 1993; DOENICKE & REICHLE, 1993).

Frühe Studien der experimentellen Schmerzforschung konzentrierten sich auf die Mechanismen der Hyperalgesie (HARDY, WOLFF UND GOODELL, 1950) und auf die Frage, ob die Schmerzwahrnehmung, wie andere somatosensorische Modalitäten, adaptiert oder eher zur Sensibilisierung neigt (GREENE & HARDY, 1962). In verschiedenen experimentellen Schmerzmodellen, zunächst im Tierversuch, später auch beim Menschen, wurden eine ganze Reihe unterschiedlicher *Sensibilisierungsmechanismen* beschrieben, die zumindest einen Teil der beobachteten Besonderheiten der Schmerzwahrnehmung erklären können.

Sensitivierung des Rezeptors

In den frühen mikroneurographischen Arbeiten über die Reaktionen von Nozizeptoren mit unmyelinisierten afferenten Fasern (C-Fasern) wurde ein auffälliger Unterschied zu den Reaktionen anderer sensorischer Organe beschrieben. Während alle niederschwelligen Rezeptoren bei wiederholter Reizung "*Ermüdung*" (ADRIAN & ZOTTERMAN, 1926a,b) oder bei tonischen Reizen *Adaptation* zeigen, ist es ein auffälliges Merkmal aller nozizeptiven Afferenzen, unter bestimmten Reizbedingungen verstärkt zu reagieren, was als "*Sensitivierung*" bezeichnet wird (BESSOU & PERL, 1969). Sensitivierung konnte in Tierexperimenten beispielsweise durch wiederholte Hitzereize sowohl in polymodalen C-Afferenzen (PERL, KUMAZAWA, LYNN, KENINS, 1976) als auch in myelinisierten mechanosensitiven Nozizeptoren hoher Schwelle erzeugt werden (FITZGERALD & LYNN, 1977). Die Studie von PERL

ET AL. (1976) illustriert das Rational dieser Sensitivierungsexperimente:

In dieser Arbeit wurde bei der Katze Sensitivierung von C-Fasern nach mehrfacher Wiederholung (N=5) eines etwa 80 Sekunden dauernden Reizzyklus beobachtet. Innerhalb des Zyklus wird die Hauttemperatur mit einer Kontaktthermode stufenweise von einem Ausgangswert (30°C) auf eine Endtemperatur von 52°C gebracht. Die Impulsrate der rezeptiven Faser zeigt bereits bei der dritten Wiederholung des Reizzyklus eine Sensitivierung, die durch folgende Kriterien gekennzeichnet ist (PERL ET AL., 1976):

- a) Absenkung der Erregbarkeitsschwelle bis in den physiologischen Bereich (40°C)
- b) Zunahme der Reaktionsstärke auf überschwellige Reize (Potentiale/Zeiteinheit)
- c) Entwicklung von (nicht-reizkorrelierter) Spontanaktivität, die nur langsam abklingt

Diese Kriterien der Sensitivierung von C-Fasern werden in der zitierten Studie nicht immer einheitlich gefunden: Der Grad der Sensitivierung variiert von Faser zu Faser und es wurden auch Fasern gefunden, die nur eine Zunahme der Reaktionsstärke bei einer bestimmten Temperatur zeigten, bei gleich bleibender Reaktionsschwelle. Das reversible Ausbleiben reizkorrelierter Aktivität einer Faser wurde vor allem nach schädigenden Reizen von 70°C und höher beobachtet, wobei eine Spontanaktivität trotzdem vorhanden sein kann. PERL ET AL. (1976) stellen fest, dass Sensitivierung besser mit thermischen als mit mechanischen Reizen zu erzeugen ist, ein Befund, der in späteren Untersuchungen bestätigt wird (CAMPBELL, RAJA, COHEN, MANNING, KHAN UND MEYER, 1989). Weitere Teilexperimente im Rahmen der Arbeit von PERL ET AL. (1976) belegen, dass die beobachtete Sensitivierung ein lokaler Prozess ist, der sich jedoch bei massiver Schädigung oder ausgedehnter Reizung auf Fasern außerhalb des Reizareals ausdehnen kann. Ein lokaler biochemischer Prozess wird als Ursache angenommen. Die beschriebene Sensitivierung kann sich innerhalb einer Minute aufbauen und über Stunden andauern (PERL ET AL., 1976). Neben der Wiederholung aufsteigender Reizserien, wie in der Studie von PERL ET AL. (1976), wurden weitere Reizbedingungen identifiziert, die Sensitivierung des Rezeptors erzeugen können. Nach einer Verbrennung durch einen intensiven Hitze-reiz (53°C, 30 sec.) wurde in der unbehaarten Haut beim Affen Sensitivierung von nozizeptiven A δ -Fasern beobachtet (MEYER & CAMPBELL, 1981). AMH-Fasern reagierten nach der Verbrennung empfindlicher auf eine randomisierten Serie von Testreizen (41°-49°C, 1°C-Intervalle, Dauer 30 sec.) als vor der Verbrennung. Die Sensitivierung der AMH-Fasern zeigte sich hier in einer Absenkung der Schwelle und einer verstärkten Reaktion gegenüber überschwelligen Reizen. Bei CMH-

Fasern war dagegen eine Schwellenerhöhung und eine verringerte Empfindlichkeit nach der Verbrennung festzustellen. Im Verlauf der Testreize von 30 sec. adaptierte die anfängliche CMH-Reaktion innerhalb von 5 Sekunden, während die AMH-Reaktion in dieser Zeit zunahm und bis zum Ende des Reizes auf einem hohen Niveau blieb. In diesem Experiment konnte jedoch keine C-Faser-Sensitivierung beobachtet werden!

Weitere Studien versuchten den Widerspruch zu klären, warum unter ähnlichen Reizbedingungen C-Fasern einmal sensitivieren und ein anderes Mal eher Suppressionseffekte in Form von erhöhten Schwellen und verringerter Reaktionsbereitschaft zeigen (z.B. MEYER & CAMPBELL, 1981; ADRIAENSEN, GYBELS, HANDWERKER UND VAN HEES, 1984). Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeiten zu den Randbedingungen von Rezeptor-Sensitivierung cutaner Nozizeptoren seien im Folgenden zusammengefasst:

a) *Einfluss von Hauttypus und Fasergruppe*: Nozizeptive C-Fasern zeigen je nach Hauttyp ein unterschiedliches Sensitivierungsverhalten auf Hitzereize. In den unmyelinisierten Fasern polymodaler Nozizeptoren der behaarten Haut beim Affen wird demnach leichter Sensitivierung erzeugt als in den C-Fasern der unbehaarten Haut (THALHAMMER & LAMOTTE, 1982; LAMOTTE, THALHAMMER UND ROBINSON, 1983; CAMPBELL & MEYER, 1983). Für myelinisierte Fasern ist der Zusammenhang mit dem Hauttyp umgekehrt: Eine Sensitivierung von myelinisierten AMH-I-Fasern auf noxische Hitzereize ist nur von der unbehaarten Haut bekannt (MEYER & CAMPBELL, 1981), in behaarter Haut ändert sich die Reaktion dieser Faser nicht (RAJA ET AL., 1990). Die Ursachen für diese Unterschiede behaarter und unbehaarter Haut sind nach wie vor ungeklärt.

b) *Einfluss von Reizmodalität und Fasergruppe*: Die Sensitivierung nach noxischen Hitzereizen ist für A δ - und C-Fasern gleichermaßen bekannt, mit den bereits diskutierten Einschränkungen je nach dem betroffenen Hauttypus (s.o.). Dabei spielt es keine Rolle, ob die Nozizeptoren polymodal (mechano- und thermosensitiv) oder nur unimodal mechanosensitiv sind (REEH ET AL., 1987; LIGHT, 1992). Interessanterweise können zunächst rein mechanosensitive A-Fasern nach Sensitivierung durch Hitzereize eine Empfindlichkeit für thermische Reize entwickeln und sogar thermische Intensitätsunterschiede kodieren (FITZGERALD & LYNN, 1977). Die mechanischen Schwellen von CMH- oder AMH-Fasern werden jedoch durch thermische Sensitivierung nicht beeinflusst (RAJA ET AL., 1990).

Über eine Sensitivierung nozizeptiver Fasern infolge mechanischer Reize liegen bisher kaum Informationen vor (LIGHT, 1992). Immerhin ist eine Sensitivierung von A-Fasern bei der Ratte nach intensiven tonischen Druckreizen (120 sec.) bereits beschrieben worden, wohingegen C-Fasern unter denselben Reizbedingungen nicht

sensitivierten (REEH, BAYER, KOCHER UND HANDWERKER, 1987; LIGHT, 1992). Sensitivierung von C-Fasern nach mechanischen Reizen soll zwar bekannt sein, es liegen jedoch keine quantitativen Ergebnisse vor (LIGHT, 1992).

c) *Zeitliche Charakteristik von Suppression und Sensitivierung*: Suppressionseffekte und Sensitivierung von C-Fasern nach einer Noxe folgen einem zeitlichen Muster, wonach in den ersten 5-10 Minuten nach einem intensiven Hitze-reiz (z.B. 50°C, 100 sec.) eher Suppression mit erhöhter Schwelle und verringerter Reaktionsbereitschaft auftritt und danach eher Sensitivierung in Form einer Schwellensenkung und einer erhöhten Reaktionsbereitschaft auf überschwellige Reize (LAMOTTE, THALHAMMER, TOREBJÖRK UND ROBINSON, 1982; LAMOTTE, THALHAMMER UND ROBINSON, 1983).

d) *Reizintensität und Reiz-"Vorgeschichte"*: Die typische zeitliche Sukzession von Suppression und Sensitivierung scheint vor allem in Reizmodellen mit einer initialen Noxe und nachfolgenden Testreizen beobachtet zu werden. Dabei folgen einem so genannten "konditionierenden" Hitzereiz hoher Intensität (z.B. aus den zitierten Studien: 50°C, 100 sec.; 53°C, 30 sec.; 56°C, 7 sec.) in regelmäßigen Abständen Testreize geringerer Intensität (z.B. 41°-49°C, jeweils 3 sec.) (MEYER & CAMPBELL, 1981; THALHAMMER & LAMOTTE, 1982; LAMOTTE, THALHAMMER, TOREBJÖRK UND ROBINSON, 1982; LAMOTTE, THALHAMMER UND ROBINSON, 1983; CAMPBELL & MEYER, 1983).

Wiederholte Applikation moderater Reizintensitäten (z.B. 41°-43°C, 18 sec.) scheint dagegen eher Suppression der C-Faser-Reaktionen zu bewirken, die bei kurzen Interstimulusintervallen (ISI; 35 sec.) am stärksten ausgeprägt ist und mit längeren Interstimulusintervallen (70 sec., 105 sec.) nachlässt (ADRIAENSEN, GYBELS, HANDWERKER & VAN HEES, 1984). Der Suppressionseffekt nach moderaten Reizen ist demnach in relativ kurzer Zeit, d.h. in der Größenordnung von Minuten, reversibel.

Als Ursachen der Rezeptor-Sensitivierung nach Gewebsschädigungen werden biochemische Begleiterscheinungen von Entzündungen beschrieben, in deren Verlauf körpereigene schmerzverstärkende Substanzen ausgeschüttet werden. Solche Stoffe sind vor allem Histamine und Prostaglandine, die selbst wiederum eine ganze Reihe biochemischer Prozesse auslösen. In deren Verlauf werden Stoffe wie Bradykinin und Serotonin gebildet, die Nozizeptoren entweder direkt sensibilisieren oder deren Empfindlichkeit für Sensibilisierungseinflüsse steigern (RAJA ET AL., 1990, HANDWERKER, 1993).

Hyperalgesie

Die Sensitivierung des Rezeptors schien eine mögliche Erklärung verschiedener Formen der erhöhten subjektiven Schmerzempfindlichkeit zu sein, die allgemein als Hyperalgesie bezeichnet werden (RAJA ET AL., 1990). Mögliche Ursachen einer Hyperalgesie können Entzündungen (z.B. infolge Verbrennung oder Trauma), Infektionen (z.B. Herpes zoster), Neuropathien (z.B. infolge Diabetes mellitus) oder cutane Gewebsschädigungen sein. Die erhöhte Schmerzempfindlichkeit im unmittelbaren Bereich einer Gewebsschädigung wird *primäre Hyperalgesie* genannt und ist durch verschiedene Merkmale (s.u.) unterscheidbar von einer erhöhten Empfindlichkeit im angrenzenden Hautareal, der *sekundären Hyperalgesie* (LEWIS, 1936; RAJA ET AL., 1990). Als Ursachen für die Entstehung der beiden Formen von Hyperalgesie wurden bereits frühzeitig unterschiedliche Prozesse angenommen (LEWIS, 1936; HARDY, WOLFF UND GOODELL, 1950). Demnach wird die primäre Hyperalgesie durch sensibilisierende Prozesse an der peripheren afferenten Faser verursacht, während die sekundäre Hyperalgesie durch zentralnervöse Veränderungen der Schmerzempfindlichkeit infolge peripherer Gewebsverletzungen entstehen soll (RAJA ET AL., 1990; LIGHT, 1992). Die sekundäre Hyperalgesie wird deshalb den zentralnervösen Sensibilisierungsmechanismen zugeordnet (s.u.).

Die subjektiven Begleiterscheinungen der *primären Hyperalgesie* bestehen aus drei charakteristischen Merkmalen, welche gemeinsam auftreten und Ähnlichkeit mit den Merkmalen der Rezeptor-Sensitivierung (s.o.) aufweisen (LAMOTTE, 1984; RAJA ET AL., 1990; CERVERO ET AL., 1993):

- a) Absenkung der Schmerzschwelle auf thermische und mechanische Reize
- b) Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht-schmerzhaften Reizen
- c) Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Reizen

Wenn man versucht, diese subjektiven Effekte auf die Einflüsse einer Rezeptorsensitivierung zurückzuführen, dann kommt nach den Befunden der Sensitivierungsexperimente in behaarter Haut vor allem C-Faser-Sensitivierung als Ursache in Frage (LAMOTTE, 1984), dagegen in der unbehaarten Haut nur A-Faser-Sensitivierung (MEYER & CAMPBELL, 1981). Meyer & Campbell (1981) waren aufgrund der parallelen Änderungen in den Reiz-Reaktionsfunktionen von AMH-Fasern beim Affen und dem subjektivem Schmerzrating beim Menschen davon überzeugt, dass die A-Faser-Sensitivierung die Hyperalgesie weitgehend erklären kann. LAMOTTE (1984) argumentiert dagegen, dass die beobachtete A-Faser-Sensitivierung nur nach hohen Reizintensitäten beobachtet wurde (53°C, 30 sec.) und dass zudem die Effekte der Hyperalgesie durch einen Kompressionsblock der A-Fasern nicht verändert werden (LAMOTTE, 1984). Nach seiner Ansicht bleibt in der behaarten Haut nur die CMH-Sensitivierung als neuronales Korrelat der Hyper-

ralgesie. Allerdings kann CMH-Sensitivierung nicht die Hyperalgesie in unbehaarter Haut erklären. LAMOTTE (1984) gibt eine mögliche Erklärung, indem er für die Afferenzen unbehaarter Haut einen größeren "zentralen Verstärkungsfaktor" vermutet. Die geringe CMH-Sensitivierung in unbehaarter Haut könnte durch diese Verstärkung dieselben zentralen Effekte erzeugen, wie die CMH-Sensitivierung in behaarter Haut. Weitere Zusatzannahmen sind auch zur Erklärung der Diskrepanz zwischen subjektiver Intensität der Hyperalgesie und Reaktionsstärke der CMHs erforderlich. LAMOTTE (1984) vermutet wahrscheinlich zu Recht, dass Neurone zweiter Ordnung im Hinterhorn des Rückenmarks infolge des "konditionierenden" Reizes ihre Reaktionscharakteristik (Schwelle und Empfindlichkeit) ändern und so zur Hyperalgesie beitragen. Die primäre Hyperalgesie kann also weitgehend, jedoch nicht vollständig durch periphere Prozesse am Rezeptor erklärt werden. Zentrale Sensibilisierungsmechanismen, wie sie für die sekundäre Hyperalgesie angenommen werden, beeinflussen zumindest teilweise auch die subjektiven Begleiterscheinungen der primären Hyperalgesie (LIGHT, 1992).

Zentralnervöse Sensibilisierung I: Sekundäre Hyperalgesie

Die *sekundäre Hyperalgesie* entsteht nach einer peripheren Gewebsschädigung der Haut in der unmittelbaren Umgebung der primären Verletzung bzw. der primären Hyperalgesie und ist durch die folgenden subjektiven Begleiterscheinungen charakterisiert (HARDY ET AL., 1950; RAJA, CAMPBELL & MEYER, 1984; KOLTZENBURG, LUNDBERG UND TOREBJÖRK, 1992):

- a) Absenkung der mechanischen Schmerzschwelle bei unveränderter thermischer Schmerzschwelle
- b) Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht-schmerzhaften mechanischen Reizen

Im Unterschied zur primären Hyperalgesie scheint demnach die Wahrnehmung thermisch-nozizeptiver Reize unverändert; es scheinen ausschließlich mechanosensible Fasern beteiligt zu sein (*Allodynie*). Die gleichzeitig auftretende Rötung der Haut, die einen Hof um die Verletzung bildet (engl. "*flare*"), entsteht durch Vasodilatation der peripheren Gefäße. Dieser Effekt wurde zunächst als Hinweis auf die Ausschüttung von gleichzeitig vasoaktiven und algetischen Substanzen verstanden (z.B. Substanz P), die eine Sensitivierung der peripheren Nozizeptoren bewirken (LEWIS, 1942; FITZGERALD, 1979). Diese Stoffe sollten entweder durch die Entzündung im primären Bereich der Verletzung entstehen und in die angrenzenden Areale diffundieren oder durch eine neurogene Reaktion (Axonreflex) direkt am Nozizeptor ausgeschüttet werden (RAJA ET AL., 1990). Beide Mechanismen konnten jedoch nicht überzeugend nachgewiesen werden (RAJA ET AL., 1990; THALHAMMER

& LAMOTTE, 1982), ebenso wenig eine lokale Rezeptorsensitivierung (LAMOTTE ET AL., 1992). Seit der Beschreibung der sekundären Hyperalgesie wurden jedoch auch zentralnervöse Anpassungsprozesse auf den vorausgehenden noxischen Reiz als Ursache angenommen (HARDY ET AL., 1950; RAJA, CAMPBELL UND MEYER, 1984; LAMOTTE ET AL., 1991; CERVERO ET AL., 1993). Die Beobachtung, dass die mechanischen Schwellen von Nozizeptoren nicht durch benachbarte mechanische oder thermische Reize verändert werden, belegte diese Annahme (THALHAMMER & LAMOTTE, 1982; MEYER, CAMPBELL UND RAJA, 1988). Weiterhin wurde beobachtet, dass sich die mechanische Hyperalgesie im primären Bereich der Gewebsschädigung von der mechanischen Hyperalgesie im angrenzenden Hautareal unterscheidet (KOLTZENBURG, LUNDBERG UND TOREBJÖRK, 1992). Während im Bereich der primären Hyperalgesie die Schmerzschwelle auf statische oder punktuelle Druckreize gesenkt ist, findet man im Bereich der sekundären Hyperalgesie eine Überempfindlichkeit auf leichte Berührungen, Streichen oder Klopfen. Diese "dynamische" Komponente mechanischer Hyperalgesie belegt die Aktivität niederschwelliger Mechanorezeptoren im Hautareal einer sekundären Hyperalgesie. Sekundäre Hyperalgesie wird demnach durch veränderte zentralnervöse Verarbeitung niederschwelliger Mechanorezeptoren verursacht (LAMOTTE ET AL., 1992; TOREBJÖRK ET AL., 1992; KOLTZENBURG ET AL., 1992). Die Sensibilisierung in der zentralen Verarbeitung der sonst nicht schmerzhaften Reize muss dabei durch den nozizeptiven Einstrom aus dem Bereich der primären Noxe verursacht werden (CERVERO, MEYER UND CAMPBELL, 1994). Als Ort der zentralnervösen Anpassungsprozesse, welche die sekundären Hyperalgesie verursachen, wurden nozizeptive Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks vermutet, da eine bewusste Schmerzempfindung für die Entstehung der sekundären Hyperalgesie scheinbar nicht notwendig ist (CERVERO, GILBERT, HAMMOND UND TANNER, 1993).

Dieses neuronale Modell sekundärer Hyperalgesie wurde in verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen an der Ratte bestätigt. So konnte die Beteiligung multi-rezeptiver (WDR) und spezifisch-nozizeptiver (NS) Neurone des Rückenmarks bei der Ausbildung behavioraler Hyperalgesie nach peripherer Gewebsentzündung gezeigt werden (REN, WILLIAMS, RUDA UND DUBNER, 1994). Die zitierte Studie demonstriert gleichzeitig, dass der Einstrom von primärafferenten C-Fasern eine gewisse Rolle bei der Sensibilisierung der Hinterhornneurone spielt, jedoch nicht deren alleinige Ursache ist. Auch nach dem experimentell induzierten Verlust primärer C-Afferenzen genügte die Veränderung in WDR- und NS-Neuronen, um thermische und mechanische Hyperalgesie zu erzeugen (REN ET AL., 1994).

Eine weitere Studie konnte die spezifische mechanische Überempfindlichkeit bei der sekundären Hyperalgesie auf die Sensitivierung von NS-Neuronen im Rückenmark zurückführen (WOOLF, SHORTLAND & SIVILOTTI, 1994). Diese Hinterhorn-Neurone reagierten auf die cutane Applikation von Senföl (C-Faser-Reizung; Modell peripherer Entzündung) in der Nachbarschaft ihrer rezeptiven Felder (RF) mit den folgenden Merkmalen:

- a) Erhöhte Spontanentladungen
- b) Vergrößerung der rezeptiven Felder für 30-60 min.
- c) Verringerung der mechanischen Schwellen in die Größenordnung von niederschwelligen Mechanorezeptoren oder von WDR-Neuronen
- d) Erhöhte Empfindlichkeit auf vorher nicht überschwellige mechanische Reize

Die Merkmale c) und d) können als neuronale Entsprechungen der subjektiven Begleiterscheinungen der Allodynie (s.o.) angesehen werden; die vermutete Beteiligung niederschwelliger Mechanorezeptoren wurde damit bestätigt.

Eine Übertragung dieser tierexperimentellen Befunde zu den neuronalen Mechanismen der Allodynie auf die menschliche Schmerzverarbeitung erscheint durch vergleichende Studien bei Affe und Mensch gerechtfertigt. Unter analogen hyperalgetischen Reizbedingungen zeigen die Reaktionscharakteristika von Neuronen des spinothalamischen Traktes beim Affen eine enge Korrespondenz zu den psychophysischen Merkmalen der Hyperalgesie beim Menschen (SIMONE, SORKIN, CHUNG, OWENS, LAMOTTE UND WILLIS, 1991).

Zentralnervöse Sensibilisierung II: Sensitivierung von Hinterhorn-Neuronen

Die Sensitivierung von Hinterhorn-Neuronen infolge wiederholter Reizung nozizeptiver Afferenzen ist als so genannter "*windup*" schon relativ lange in der experimentellen Schmerzforschung bekannt (MENDELL, 1966). Bei noxischer Reizung von C-Fasern mit schnelleren Frequenzen als 1/2 bis 1/3 Hz wurde eine mit jedem Reiz zunehmende Reaktion multirezeptiver Hinterhornneurone (WDR-Neurone; vgl. 2.1.) bei der Katze beobachtet. Diese Sensibilisierung setzte sich nach Ende der Reizung in Form erhöhter Spontanaktivität mit Nachentladungen fort. Die Aktivität dieser Neurone setzt dabei sofort mit Beginn der Reizserie ein und nimmt in den folgenden 10-20 Sekunden stetig zu (MENDELL, 1966).

Die Reizbedingungen, die eine solche zentrale Sensitivierung verursachen, gleichen auffällig den Reizen, die eine Rezeptor-Sensitivierung auslösen können. Beispielsweise sind aufsteigende Serien tonischer Hitzreize geeignet, um Hinterhornzellen zu sensitivieren. In einer Studie wurden mehrere solcher aufsteigenden Serien von Reizen mit 43, 45, 47 und 50°C in der unbehaarten Haut eines Affen appliziert (KENSALO, LEONARD, CHUNG, WILLIS, 1979; zitiert bei WILLIS, 1990). Zwei expe-

rimentelle Sitzungen mit jeweils unterschiedlicher Reizdauer von 30 und 120 Sekunden wurden durchgeführt. Die Reaktionen einzelner Neurone des spinothalamischen Traktes (STT) auf diese Reize wurden mit Mikroelektroden gemessen. In allen vier aufsteigenden Reizserien der beiden Sitzungen ist zunächst die Kodierung der Reizintensität deutlich zu erkennen. Jeweils bei der Wiederholung der aufsteigenden Serie, sowohl bei 30 sec. als auch bei 120 sec. Reizdauer, zeigt eine Erhöhung der Impulsrate gegenüber der ersten Messung eine Sensitivierung der Neurone. Bei 30 sec. Reizdauer wird diese Sensitivierung in Abhängigkeit von der Reizstärke allmählich größer (Abb. 4 a).

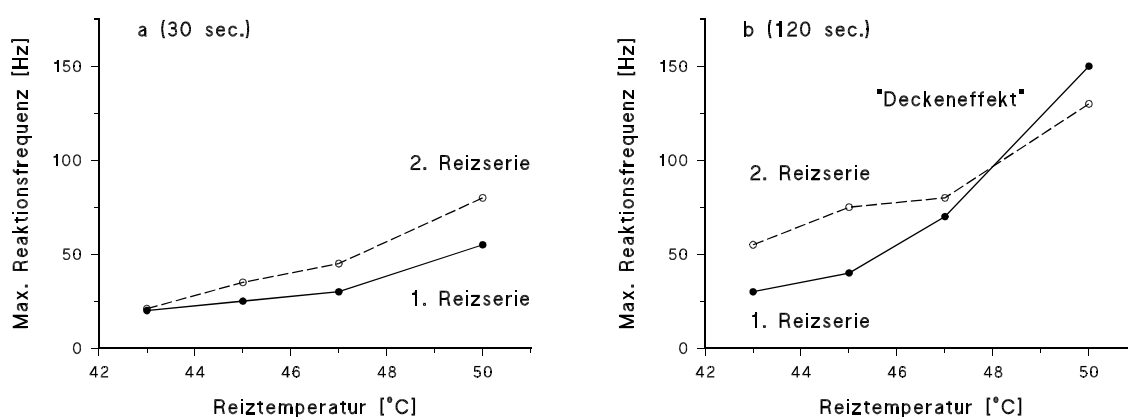


Abb. 4: Reiz-Reaktions-Beziehungen von STT-Neuronen auf schmerzhafte Hitzreize: a) 30 sec Reizdauer; b) 120 sec Reizdauer (Quelle: WILLIS, 1990. S. 155, Abb. 1 a,b. Mit freundlicher Genehmigung von S. Karger AG, Basel.).

Die Wiederholung der längeren Reize (120 sec.) erzeugt dagegen im unteren Temperaturbereich größere Reaktionen; die Sensitivierung nimmt hier mit steigender Reiztemperatur ab und zeigt beim höchsten Reiz sogar eine geringere Reaktionsstärke als im ersten Durchgang (Abb. 4 b)! Dieser "Deckeneffekt" bei den längeren tonischen Reizen wird durch eine Verschiebung der Reiz-Reaktionsfunktion der peripheren Nozizeptoren infolge der thermischen Gewebsschädigung erklärt. Eine solche parallele Verschiebung nach links, bei gleichzeitiger Annahme einer maximalen Reaktionsstärke, kann die beobachteten Phänomene plausibel erklären (Abb. 5). Die Verschiebung der Funktion resultiert in einer Absenkung der Schwelle, verstärkt die Reaktionen auf schwache Reize und könnte infolge einer Reaktionsobergrenze, deren Annahme aufgrund maximaler Reaktionsraten der Neurone sicher

plausibel ist, eine "Sättigung" der Reaktion bei hohen Reizstärken zeigen.

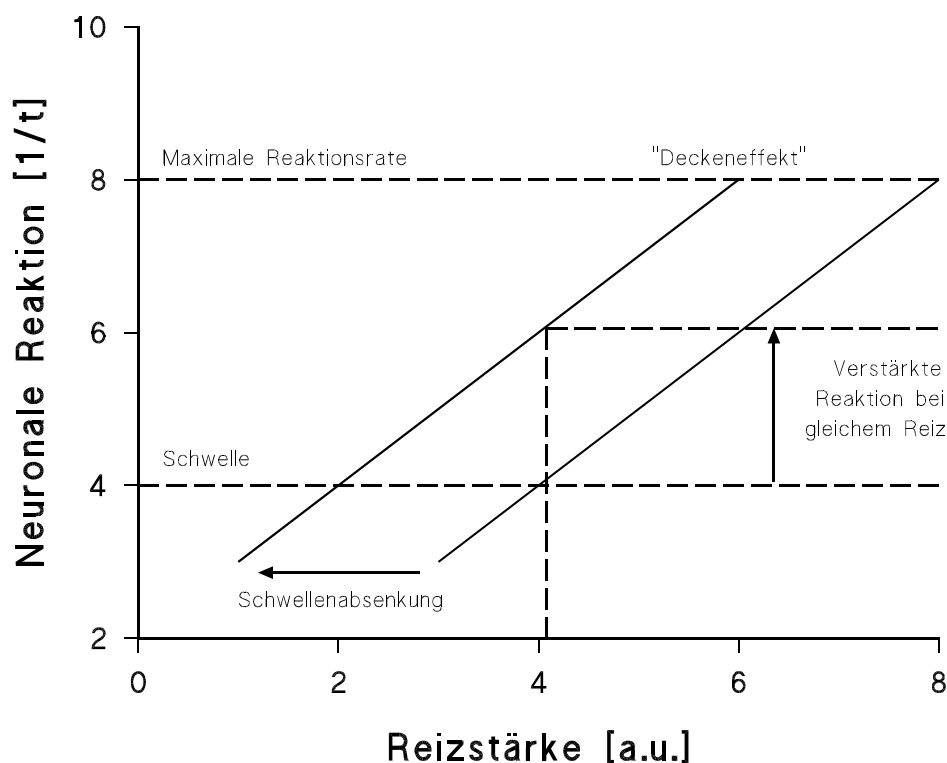


Abb. 5: Effekte der Verschiebung der Reiz-Reaktionsfunktion peripherer Nozizeptoren

Neben tonischen oder repetitiven Hitzereizen sind weitere Reizbedingungen bekannt, die windup erzeugen. Wiederholte Elektrostimulation (1 Hz) des N. suralis bei der Ratte erzeugt windup im Verlauf von 20 sec. Reizung (WOOLF & THOMPSON, 1991). Die Besonderheit dieser Studie liegt darin, dass der Zusammenhang des windup mit zentraler Sensitivierung, also mit verstärkten Schmerzreaktionen, hergestellt wird. Das "Schmerzmaß" im verwendeten tierexperimentellen Modell ist der Flexorreflex am Hinterbein der Ratte, wobei die Aktivität der auslösenden Motoneurone direkt gemessen wird. Die Untersuchung demonstriert den bahnenden Effekt des windup auf die Aktivität dieser Motoneurone, die im Verlauf der repetitiven Reizung kontinuierlich zunimmt (Abb. 6).

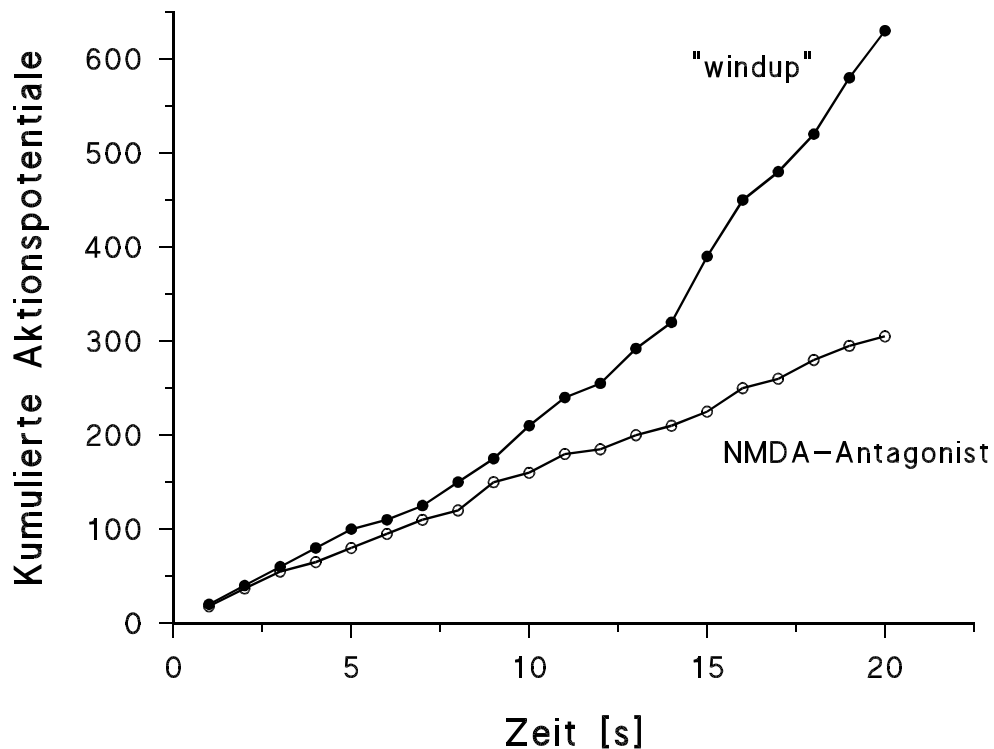


Abb. 6: Einfluss des windup auf die Aktivität von Flexor-Motoneuronen. Die Darstellung zeigt die kumulative Kurve der Aktionspotentiale der Motoneurone im Verlauf repetitiver Elektrostimulation (Rate 1 Hz; 5 mA, 0.5 sec.). Der windup zeigt sich in der positiv beschleunigten Kurve, während in der Kontrollbedingung mit Blockade des windup durch NMDA-Antagonisten kein Effekt sichtbar ist (Quelle: WOOLF & THOMPSON, 1991. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Science Publishers B.V. und der Autoren.).

Die bereits aus früheren Untersuchungen (z.B. MENDELL, 1966; CERVERO, 1986) bekannte zeitliche Charakteristik des windup ist in der Darstellung besonders gut zu erkennen: Im Verlauf der 20 sekundigen Reizung ist ein Effekt nach etwa 10 sec. sichtbar, danach nimmt der Einfluss des windup kontinuierlich zu (Abb. 6). Die Autoren berichten, dass eine Fazilitation des Flexorreflexes auch noch 1-5 min. nach der Reizung beobachtet werden konnte.

Obwohl in den experimentellen Studien zum windup unterschiedliche Reizmodalitäten und Reizcharakteristika verwendet wurden, sind die Voraussetzungen des

windup doch immer dieselben: Starke Reize, die zur Erregung von C-Fasern geeignet sind, müssen entweder tonisch oder wiederholt mit Frequenzen schneller als 0.3-0.5 Hz appliziert werden. Unter diesen Reizbedingungen sind die folgenden Merkmale des windup ausschließlich an multirezeptiven (WDR-) Neuronen des Rückenmarks zu beobachten (MENDELL, 1966; CERVERO, 1986; WOOLF & THOMPSON, 1991; REN, 1994):

- a) Zunahme der Entladungsfrequenz mit jedem neuen Reiz
- b) Deutliche Nachentladungen nach Beenden der Reizung
- c) Vergrößerung der rezeptiven Felder der WDR-Neurone

Als weitere Charakterisierung des windup ist die Empfindlichkeit des Prozesses gegenüber Blockade von *N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren* bekannt (DICKENSON & SULLIVAN, 1987; DAVIES & LODGE, 1987; WOOLF & THOMPSON, 1991). Diese Rezeptoren sind für die erregenden Überträgerstoffe Glutamat bzw. Aspartat sensibel, die eine bedeutende Rolle in der synaptischen Transmission nozizeptiver Informationen im Rückenmark spielen. Die Bezeichnung NMDA bezieht sich auf den Prototyp des Liganden dieser Rezeptoren, die mit Ionenkanälen assoziiert sind. Unter normalen Reizbedingungen ist dieser Rezeptor inaktiv, erst eine fortgesetzte postsynaptische Depolarisierung durch verstärkten Einstrom sensibler Afferenzen bewirkt eine Öffnung des Ionenkanals für Kalzium-Ionen. Dadurch werden lang andauernde postsynaptische Potentiale sowie eine erhöhte postsynaptische Erregbarkeit generiert, die durch das Neuropeptid Substanz P noch verstärkt werden können (PRICE, MAO, FRENK & MAYER, 1994; QUACK, 1994). Windup ist in diesem Sinne die Folge zeitlicher Summation von langsamen postsynaptischen Potentialen an Neuronen des Hinterhorns.

Die vollständige Suppression des windup durch Blockade des *NMDA-Rezeptor-Mechanismus* belegt, dass dieser die zentrale Ursache des windup sein muss. In der oben zitierten Studie von WOOLF & THOMPSON (1991) wurden solche NMDA-Blocker (z.B. MK801, D-CPP) als Kontrollbedingung eingesetzt. Die Effekte des windup auf den Flexorreflex konnten mit solchen Stoffen verhindert werden (Abb. 6). Dabei spielte es scheinbar keine Rolle, ob der Antagonist vor der sensibilisierenden Reizung gegeben wird oder danach. Auch ein voll ausgebildeter windup kann demnach nachträglich durch NMDA-Antagonisten blockiert werden, was für die pharmakologische Therapie chronischer Schmerzzustände natürlich Bedeutung hat (vgl. z.B. QUACK, 1994).

Zentralnervöse Sensibilisierung III: Räumliche und zeitliche Summation

Die Prozesse räumlicher und zeitlicher Summation werden hier als zentralnervöse Sensibilisierungsprozesse betrachtet, weil die zugrunde liegenden synaptischen Verbindungen sensibler Neurone erst auf der Ebene des Rückenmarks vorhanden sind. Summation ist die Zunahme der subjektiven Empfindungsstärke, die auf die Vergrößerung der Reizfläche (räumliche Summation) oder auf die Vergrößerung der Reizdauer (zeitliche Summation) zurückzuführen ist, bei gleich bleibender Reizstärke. Normalerweise sind beide Prozesse bei schwelennahen Reizen maximal oder gar vollständig; eine Verdoppelung von Reizfläche oder Reizdauer bewirkt eine Verdoppelung der Empfindungsstärke.

Für Warmempfindungen sind die Gesetzmäßigkeiten der räumlichen Summation bereits einige Zeit bekannt und detailliert beschrieben (z.B. STEVENS & MARKS, 1971). Für Schmerzempfindungen wurde seit einigen frühen Arbeiten zunächst nur geringe räumliche Summation angenommen (HARDY, WOLFF UND GODELL, 1940; GREENE & HARDY, 1958). Allerdings wurden immer wieder Summationsprozesse als Erklärungsmodell in Anspruch genommen, wenn Diskrepanzen zwischen dem Entladungsverhalten von Nozizeptoren und dem subjektivem Empfinden beobachtet wurden (z.B. RAJA, MEYER UND CAMPBELL, 1990; LAMOTTE, THALHAMMER UND ROBINSON, 1983). Beispielsweise wird geringe Erregung von Nozizeptoren normalerweise noch nicht als schmerzhaft empfunden, was als Hinweis für die Notwendigkeit zentraler Summation der Schmerzinformation verstanden wurde (z.B. RAJA ET AL., 1990). Weitere Beobachtungen zeigen, dass die Aktivität in der afferenten Faser nachlässt, während im gleichen Zeitraum der Schmerz zunimmt, ein Beispiel für mögliche Effekte zeitlicher Summation (z.B. RAJA ET AL., 1990). Neuere Arbeiten bestätigen mittlerweile die Vermutung, dass sowohl räumliche als auch zeitliche Summation in der Schmerzwahrnehmung eine große Rolle spielen (PRICE, MCHAFFIE UND LARSON, 1989; DOUGLASS, CARSTENS UND WATKINS, 1992; ANDERSEN, JENSEN, BRENNUM UND ARENDT-NIELSEN, 1994).

PRICE ET AL. (1989) beschrieben die *räumliche Summation* von schmerzhaften Hitze- reizen in einem weiten Bereich oberhalb der Schmerzschwelle (45°-50°C). In dieser Arbeit wurde die Reizfläche durch die Kombination dreier Kontaktthermoden variiert (1, 2 oder 3 cm²) und die Schmerzempfindung auf visuellen Analogskalen (VAS) gemessen. Nach einer von PRICE & HARKINS (1987) beschriebenen Methodik (vgl. 2.5.1.) wurden getrennte VAS für sensorische und affektive Schmerzanteile erhoben. Im ganzen Reizbereich wurde beträchtliche räumliche Summation gefunden, die in affektiven und sensorischen VAS messbar war. Während sich Summation bei Warmreizen in einer Änderung der Steilheit der Reiz-Reaktionsfunktion ausdrückt, ist bei Schmerzreizen eher eine aufwärtsgerichtete Parallelverschiebung der Funktion zu beobachten, die Steilheit bleibt oberhalb der Schmerzschwelle unverändert (vgl. 2.5.1.). Im Gegensatz zu anderen Modalitäten ist die Summation bei

eindeutig schmerzhaften Reizen größer als bei schwellenahen Reizen. Dies erklärt, warum in älteren Studien nur geringe Summation beobachtet wurde; es wurden ausschließlich Reize nahe der Schmerzschwelle untersucht. Da affektive und sensorische Schmerzanteile gleichermaßen betroffen sind, wird als Ort der Summation eine frühe Stufe der Schmerzverarbeitung im Hinterhorn des Rückenmarks angenommen (PRICE ET AL., 1989). Als Ursache der Summation wird lokale Integration angenommen, bei der das erste zentrale Umschaltneuron durch gleichzeitige Aktivierung benachbarter oder überlappender rezeptiver Felder der peripheren Fasern überschwellig erregt wird. Bei großen Thermodenabständen (20 cm) ist diese Erklärung räumlicher Summation jedoch nicht schlüssig, da die rezeptiven Felder nozizeptiver Neurone zu klein sind, um solche Strecken zu überbrücken. Als zusätzlicher Mechanismus wurde deshalb die Rekrutierung zentraler nozizeptiver Neurone höherer Ordnung angenommen, also eine konvergente Erregung solcher Neurone von frühen Umschaltneuronen der zentralen Reizleitung.

Die Arbeit von DOUGLASS ET AL. (1992) bestätigte diese Ergebnisse mit einem ähnlichen Design und ergänzte eine wichtige Information: Die räumliche Summation findet nicht nur im gleichen Dermatom statt, sondern bleibt bei Ausdehnung der Thermodenfläche über benachbarte Dermatome unverändert. Dies stützt die Vermutung, dass Neurone zweiter oder dritter Ordnung, möglicherweise sogar supraspinale Zentren, für die sensibilisierenden Prozesse der räumlichen Summation verantwortlich sind.

Als Ursache der *zeitlichen Summation*, die als Zunahme der subjektiven Schmerzempfindung bei wiederholter oder tonischer Reizung nachweisbar ist, wurde schon frühzeitig der "windup" nozizeptiver Hinterhornneurone vermutet (PRICE, HU, DUBNER, GRACEY, 1977; PRICE ET AL., 1978). Analog zur Sensibilisierung von Hinterhornneuronen hatte PRICE (1972) bei wiederholter schmerzhafter elektrischer Reizung mit Reizfrequenzen kleiner als 0.3 Hz eine Zunahme des zweiten Schmerzes beobachtet. In einer späteren Studie wurde dieser Effekt nochmals für Hitzereize repliziert, die gegenüber Elektrostimulation die "natürlicheren" Reize sind (PRICE ET AL., 1977). Kurze, schmerzhaft Reize (51.5°C, 0.7 sec.) wurden in Pulszügen mit variabler Reizzahl mit einer Kontaktthermode am Handrücken appliziert. Reaktionszeiten und Größenschätzungen der Reize wurden in getrennten Sitzungen für ersten und zweiten Schmerz gemessen. Bei gleich bleibendem Reizort und bei Zeitintervallen zwischen den Reizen kleiner als 80 Sekunden wurde für den ersten Schmerz Suppression als eine mit jedem Reiz abnehmende subjektive Reizstärke beobachtet. Bei Variation des Reizorts und bei größeren Pausen als 80 Sekunden war dieser Effekt nicht messbar. Beim zweiten Schmerz nahm die subjektive Reizstärke mit jedem Puls zu, der Effekt war sichtbar bei Interstimulusintervallen kleiner als 10 Sekunden und wurde signifikant bei Interstimulusintervallen kleiner oder gleich 3 Sekunden. Um das Argument auszusräumen, dieser Summationseffekt wür-

de durch die gleichzeitige Reduktion des 1. Schmerzes zustande kommen (Disinhibition), wurde der erste Schmerz durch eine A-Faser-Blockade unterbunden, die Ergebnisse für den zweiten Schmerz blieben jedoch unverändert.

Die Interpretation des Effekts im Sinne zeitlicher Summation wird durch mikroneurografische Tierstudien gestützt: Die Reaktionen der peripheren Nozizeptoren bleiben bei wiederholter Elektroreizung unverändert, während wiederholte Hitzreize in peripheren C-Fasern normalerweise Suppression erzeugen (s.o.). Dagegen ist die zeitliche Summation nozizeptiver Neurone in den oberen Schichten (I, II) des Rückenmarks sowie in den tieferen Schichten (V, VI) infolge C-Faser-Reizung bekannt (PRICE ET AL., 1971, 1978; WILLIS, 1985). Die Ähnlichkeit der auslösenden Reizbedingungen bei windup und bei der Summation des zweiten Schmerzes, besonders das "magische" Interstimulusintervall von 3 Sekunden sowie starke C-Faser-Erregung, wird als Beleg für die Verwandtschaft der beiden Beobachtungen verstanden (PRICE ET AL., 1977).

Neuere Arbeiten liefern weitere Belege für die Hypothese, dass die zeitliche Summation des zweiten Schmerzes das perzeptive Korrelat des windup multirezeptiver Hinterhornneurone (WDR-Neurone) sein könnte (ANDERSEN ET AL., 1994; PRICE, MAO, FRENK UND MAYER, 1994). ANDERSEN ET AL. (1994) demonstrieren beispielsweise eine zeitliche Interaktion von A β -Aktivierung (Elektroreize) mit C-Faser-Reizen (Hitzereize), die durch Konvergenz beider Fasergruppen auf WDR-Neuronen erklärbar ist.

PRICE ET AL. (1994) nutzen die selektive Abhängigkeit des windup von NMDA-Rezeptor-Aktivität und zeigen durch systematische Gabe eines NMDA-Rezeptor-Antagonisten beim Menschen, dass die zeitliche Summation des 2. Schmerzes durch diesen Stoff gehemmt werden kann. Die Schmerzhaftigkeit (VAS) wiederholter phasischer Elektro- und Hitzereize werden in dieser Studie nach verschiedenen Dosierungen des NMDA-Antagonisten Dextromethorphan erhoben, wobei getrennte Beurteilungen des ersten und des zweiten Schmerzes vorgenommen werden. Der erste Schmerz, der nur bei Elektroreizen sicher zu identifizieren war, blieb in der Kontrollbedingung und bei allen Dosierungen unverändert. Die Summation des zweiten Schmerzes wurde dagegen erwartungsgemäß nur bei Reizfrequenzen kleiner als 0.3 Hz beobachtet (s.o.) und darüber hinaus durch den NMDA-Antagonisten dosisabhängig gehemmt. Diese Selektivität für den zweiten Schmerz unterscheidet den Blocker von einer Morphinwirkung, da Morphin den ersten, den zweiten Schmerz und auch die zeitliche Summation reduziert (PRICE, 1985).

Über die Verbindung von NMDA-Rezeptor-Mechanismus und der zeitlichen Summation des zweiten Schmerzes hinaus wird von den Autoren auch ein Zusammenhang des windup mit den zentralen Mechanismen der durch Gewebsverletzungen ausgelösten Hyperalgesie (s.o.) diskutiert. Die elektrophysiologischen Phänomene zentraler Sensitivierung beim windup (s.o.) werden dabei als Ursache für spontanen

Schmerz und Hyperalgesie gesehen (PRICE ET AL., 1994; VGL. AUCH BENNETT, 1991). Trotz verschiedener Parallelen von windup und Hyperalgesie muss dieser Zusammenhang jedoch nicht streng kausal sein; wahrscheinlich werden durch die NMDA-Aktivierung weitere biochemische Prozesse ausgelöst, welche die Hyperalgesie vermitteln. Für diese These spricht die Tatsache, dass der windup innerhalb weniger Sekunden nach einer Reizung verschwindet, die Hyperalgesie jedoch im Zeitraum von Minuten aufgebaut wird und länger anhält (s.o.). Ähnliche Mechanismen könnten auch bei der Allodynie eine Rolle spielen, indem afferente Information aus A β -Fasern unter pathophysiologischen Bedingungen den windup anstoßen. Dass solche Sensibilisierung selektiv bei einem für den windup typischen Reizintervall von 3 Sekunden möglich ist, konnten PRICE ET AL. (1989) bei Patienten mit sympathischer Reflexdystrophie (SRD) zeigen. Weiterhin belegt die erfolgreiche Behandlung von Allodynien sowie von spontanem Schmerz bei Neuropathien mit NMDA-Antagonisten (z.B. Ketamin oder Amantadinsulfat), dass die zeitliche Summation von A β -Aktivität eine wichtige Ursache dieser Schmerzarten sein muss (zit. nach PRICE ET AL., 1994; siehe auch: REN, 1994; QUACK, 1994).

Zentrale Neuroplastizität und Chronifizierung

Die bisher beschriebenen *Sensibilisierungsmechanismen* auf verschiedenen Verarbeitungsstufen der Schmerzverarbeitung können, sofern man diese Prozesse isoliert betrachtet, sicherlich nicht die alleinige Ursache der Chronifizierung von Schmerz sein. Die Zeitintervalle, in denen diese Vorgänge ablaufen, sind verglichen mit chronischem Schmerz zum einen relativ kurz, zum anderen sind die beschriebenen Prozesse alle weitgehend reversibel. Jedoch mehren sich die Belege, dass sich die bisher gefundenen Prinzipien der Schmerzsensibilisierung infolge intensiver oder zeitlich ausgedehnter Reize auf höheren Stufen der Schmerzverarbeitung fortsetzen und zudem langfristige und nur schwer reversible Veränderungen im Nervensystem verursachen. Solche Prozesse werden derzeit unter dem Oberbegriff der *zentralen Neuroplastizität* zusammengefasst und diskutiert (vgl. beispielsweise Coderre, Katz, Vaccarino und Melzack, 1993).

Eine Reihe *neurochemischer Mediatoren* zentraler Plastizität wurden bereits identifiziert, dies sind vor allem algetisch wirkende Neuropeptide wie Substanz P, Neurokinin A und andere, jedoch auch Aminosäuren, die als Neurotransmitter fungieren, wie Glutamat und Aspartat. Jedoch sind die extra- und intrazellulären Wirkmechanismen dieser Substanzen, die zur Sensibilisierung nozizeptiver Neurone führen, noch nicht in vollem Umfang geklärt (CODERRE ET AL., 1993). Die zellulären Mechanismen zentraler Neuroplastizität beziehen sich teilweise wieder auf den bekannten NMDA-Rezeptor: Glutamat und Aspartat bewirken über den NMDA-Rezeptor einen verstärkten Einstrom von Ca²⁺-Ionen in die Zelle nozizeptiver Neurone, ein Effekt der nachweislich vor allem durch tonische Schmerzreize

bewirkt wird (CODERRE & MELZACK, 1992a,b). Intrazelluläres Ca^{2+} aktiviert so genannte "second-messenger"-Systeme in der Zelle (bzw. wirkt auch selbst als "sekundärer Botenstoff"), wodurch bestimmte Gentranskriptionsfaktoren (c-fos, c-jun) aktiviert werden. Diese könnten beispielsweise neue Ionenkanäle mit NMDA-sensiblen Rezeptoren in der Zellmembran produzieren und damit schließlich eine langfristige Sensibilisierung der Zelle bewirken (CODERRE ET AL., 1993). Eine ganze Reihe ähnlicher Prozesse sind mittlerweile bekannt, eine gute Zusammenfassung ist bei CODERRE ET AL. (1993) zu finden.

Es ist wahrscheinlich, dass die diskutierten kurzfristigen Sensibilisierungsmechanismen eine Auslöserfunktion (Trigger) für langfristige und stabile Veränderungen haben, in deren Verlauf zentrale Neurone höherer Ordnung durch neurochemische und zelluläre Vorgänge sensibler werden und so die Wahrnehmung zukünftiger schmerzhafter und nicht-schmerzhafter Reize beeinflussen (WILCOX, 1991; VACCARINO & MELZACK, 1992; CODERRE ET AL., 1993). Sowohl kurzfristige als auch langfristige Sensibilisierungsprozesse sind deshalb als relevante und zentrale Mechanismen in einem neurophysiologischen Modell der Chronifizierung von Schmerz anzusehen (vgl. hierzu auch 2.4.).

Charakterisierung dynamischer Anpassungsprozesse der Schmerzverarbeitung

In der folgenden Zusammenfassung der bisher diskutierten dynamischen Veränderungen der Schmerzverarbeitung soll durch eine kurze Charakterisierung der ätiologischen, zeitlichen und psychophysikalischen Aspekte der verschiedenen Phänomene eine Begriffsklärung erfolgen. Dies ist vor allem für den Entwurf und die inhaltliche Interpretation des zu erarbeitenden experimentellen Schmerzmodells erforderlich (vgl. 2.5.3. sowie 3.1.).

Das Grundgerüst der folgenden Terminologie wurde bereits in ähnlicher Weise von LAMOTTE (1979) zusammengefasst, um eine eindeutige Zuordnung der unterschiedlichen Sensibilisierungs- und Desensibilisierungsphänomene in Mikroneurographie und Psychophysik zu ermöglichen. Der ursprüngliche Entwurf wurde entsprechend neuerer Befunde verändert bzw. ergänzt, teilweise auch um neurophysiologische Vorgänge eindeutig von Prozessen im subjektiven Urteil zu trennen. Als Oberbegriff für die beschriebenen Mechanismen der Schmerzverstärkung wird der Begriff der "*Sensibilisierung*" oder "*Sensibilisierungsprozesse*" vorgeschlagen.

I. Anpassungsprozesse der Schmerzverarbeitung auf neuronaler Ebene

a) *Adaptation* ist die Abnahme der Reaktionsstärke nozizeptiver oder anderer sensibler Afferenzen im Verlauf tonischer Reize, die meist innerhalb weniger Sekunden infolge verlängerter Refraktärphasen der sensiblen Neurone eintritt. Der Begriff bezeichnet in manchen Arbeiten auch die Verringerung der subjektiven Schmerzempfindung, was in der vorliegenden Arbeit zwecks eindeutiger Trennung neuronaler und perzeptiver Prozesse vermieden wird.

b) *Ermüdung* (engl. "fatigue") bezeichnet die Abnahme der Reaktionsstärke in nozizeptiven Afferenzen oder in zentralen nozizeptiven Neuronen bei wiederholter Reizung hoher Intensität und bei Interstimulus-Intervallen größer als 3 Sekunden. Die Empfindlichkeit, als Steilheit der Reiz-Reaktionsfunktion der betroffenen Neurone, nimmt dabei ab.

c) *Sensitivierung* (engl. "sensitization") bezeichnet die Schwellenabsenkung sowie Zunahme der Reaktionsstärke nozizeptiver afferenter Fasern oder zentraler nozizeptiver Neurone im Verlauf wiederholter phasischer Reize bei Interstimulus-Intervallen < 3 Sekunden oder im Verlauf tonischer Reize. Die Reizstärke muss ausreichen, um in den betroffenen Fasern Reaktionen auszulösen. Sowohl *Sensitivierung am peripheren Rezeptor* als auch *Sensitivierung zentraler nozizeptiver Neurone* (engl. "windup") ist durch Veränderung von Schwelle und Empfindlichkeit (Steilheit der Reiz-Reaktionsfunktion) charakterisiert.

II. Anpassungsprozesse der Schmerzverarbeitung im subjektiven Urteil

a) *Suppression* bezeichnet die Verringerung der subjektiven Reizstärke, die im Verlauf wiederholter schmerzhafter Reize oder nach einmaliger intensiver Reizung auftritt. Suppressionseffekte nach solchen Reizen dauern einige Minuten an und gehen meist einer Hyperalgesie voraus. Suppression könnte das perzeptive Korrelat der Ermüdung nozizeptiver Afferenzen sein.

b) *Gewöhnung oder Habituation* soll die Verringerung der subjektiven Reizintensität bei Wiederholung phasischer Reize oder im Verlauf tonischer Reize bezeichnen. Die Reizintensität kann schmerzhaft oder nicht-schmerzhaft sein, der Prozess läuft im Bereich von wenigen Sekunden bis Minuten ab.

c) *Räumliche und zeitliche Summation* bezeichnen die Zunahme der subjektiven Empfindungsstärke eines Reizes infolge zunehmender Reizfläche oder zuneh-

mender Reizdauer im Sekunden- bis Minutenbereich. Räumliche und zeitliche Summation haben unterschiedliche Effekte auf die psychometrische Funktion (vgl. 2.5.1.); während räumliche Summation überwiegend die Schwelle (Lageparameter) verändert, beeinflusst zeitliche Summation Schwelle und Empfindlichkeit (Steilheitsparameter). Als Ursache beider Effekte wurden Konvergenzeigenschaften des Nervensystems angenommen, die über die Prozesse lokaler Integration und Rekrutierung nozizeptiver Neurone die Empfindungszunahme bewirken. Die zeitliche Summation ist jedoch möglicherweise das perzeptive Korrelat der Sensitivierung multirezeptiver Hinterhornneurone ("windup"), die auf neuronaler Ebene ebenfalls durch Veränderung von Steilheit und Lageparameter der Reiz-Reaktionsfunktion charakterisiert ist.

c) *Subjektive Sensitivierung* bezeichnet die Zunahme der subjektiven Reizstärke im Verlauf schmerzhafter tonischer Reize im Sekunden- bis Minutenbereich. Die Bezeichnung bezieht sich auf das Rational der "*Sensitivierungshypothese*" von SEVERIN, LEHMANN UND STRIAN (1985), nach der subjektive Sensitivierung ein charakteristisches Kriterium der Schmerzwahrnehmung ist (vgl. die ausführliche Diskussion in 2.5.3). Obwohl Summationsprozesse als Erklärungsmodell der subjektiven Sensitivierung herangezogen werden, liegt der Unterschied zur zeitlichen Summation in der Beschränkung des Phänomens auf schmerzhafte Reize.

d) *Hyperalgesie* ist eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit nach Gewebsschädigungen oder nach intensiven, schmerzhaften Reizen, die sich im Verlauf von Minuten aufbauen kann und einige Stunden anhält. Die *primäre Hyperalgesie* im unmittelbaren Bereich der Schädigung wird wahrscheinlich durch Sensitivierung der peripheren Rezeptoren infolge lokaler entzündlicher Prozesse verursacht sowie durch zentrale Sensitivierung nozizeptiver Neurone höherer Ordnung. Die *sekundäre Hyperalgesie oder Allodynie* im angrenzenden Areal der Schädigung beruht dagegen auf der Sensitivierung zentraler nozizeptiv-spezifischer (NS-) Neurone durch intensive Reizung peripherer C-Fasern.

2.3.2. Psychologische Modelle der Chronifizierung

Die älteren psychologischen Erklärungsmodelle chronischer Schmerzen basierten vor allem auf einer psychosomatischen Sichtweise, in der eine Differenzierung von organisch begründeten "somatischen" Schmerzen von "psychogenen" Schmerzen angestrebt wurde (z.B. EGLE, 1994). Innerhalb dieser Rahmenvorstellung wurde chronischer Schmerz beispielsweise in psychoanalytischen Konzepten im Sinne einer neurotischen Persönlichkeitsstörung diskutiert (EGLE, 1994) oder als Person mit

einer bestimmten Persönlichkeitsstruktur ("pain-prone"-Charakter; ENGEL, 1959). Andere Ansätze stammen aus dem Bereich systemischer Konzepte und der Familientherapie, sowie aus der differentiellen Psychologie und Persönlichkeitsforschung. Obwohl solche nicht-behavioralen Ansätze weiterführende Forschungsarbeiten zum chronischen Schmerz angeregt haben und zum Teil auch noch in der klinischen Praxis vertreten sind, ist ihre Bedeutung in den neueren psychologischen Chronifizierungsmodellen gering (FLOR, 1991). Dies liegt zum Teil an der geringen Zahl und der mangelhaften Qualität der Forschungsarbeiten aus diesen Richtungen (vgl. z.B. GAMSA, 1994b); jedoch hat sich auch das Konzept der Psychosomatik als wenig fruchtbar erwiesen. Abgesehen davon, dass eine Unterscheidung "somatoformer" und "psychogener" Schmerzen kaum möglich ist, hat eine solche Differenzierung keinerlei Erklärungswert. Vor dem Hintergrund der mehrdimensionalen Sichtweise von Schmerz erscheint es eher angebracht, Beschreibungen und Modelle für den Einfluss verschiedener Teildeterminanten von Schmerz bei einer spezifischen Schmerzproblematik zu finden. Auf eine weiterführende Darstellung der nicht-behavioralen Chronifizierungsmodelle wird aus den o.g. Gründen verzichtet; geeignete Einführungen in die Thematik finden sich in kurzer Form bei FLOR (1991) sowie ausführlicher in den Übersichten von GAMSA (1994a; 1994b).

Behaviorale Modelle der Chronifizierung

Die von den klassischen Lerntheorien (vgl. 2.2.) geprägten behavioralen Modelle chronischer Schmerzen suchen nicht länger nach intrapsychischen Ursachen der Chronifizierung, sondern nehmen Umwelteinflüsse als Ursache an (FLOR, 1991). Chronifizierung von Schmerz wird im Rahmen solcher Modelle meist im Sinne einer Entkoppelung von Schmerzverhalten vom ursprünglich organisch bedingten Schmerzreiz erklärt.

Im *operanten Schmerzmodell* von FORDYCE (1976; vgl. 2.2.) entsteht Chronifizierung von Schmerz durch die kontingente Verstärkung von Schmerzverhalten. Die positiven Konsequenzen des krankheits- oder schmerzbezogenen Verhaltens (vgl. 2.2.) führen zum Aufrechterhalten dieser Verhaltensweisen über die Zeitdauer der organischen Ursache hinaus. Das chronifizierte Schmerzverhalten ist meist durch weitgehende Aktivitätseinschränkung geprägt, was mit der Zeit sekundäre Beeinträchtigungen, wie Muskelverspannungen und Immobilität, nach sich zieht (FLOR, 1991). Das operante Modell von FORDYCE (1976) fand vor allem Eingang in effektive Interventionsverfahren, während die postulierten Chronifizierungsmechanismen experimentell nicht überzeugend demonstriert werden konnten (FLOR, 1991). Die einseitige Ausrichtung des Modells auf das Schmerzverhalten schloss andere wichtige Teildeterminanten der Schmerzwahrnehmung und -chronifizierung zunächst aus. Solche "verdeckten" physiologischen Prozesse, kognitive Einflüsse sowie deren Interaktion mit dem Verhalten fanden erst in späteren erweiterten Modellen Be-

rücksichtigung (FLOR, 1991). Operante Lernprozesse werden derzeit zwar nicht mehr als alleinige Ursache der Chronifizierung angesehen, sie ergänzen jedoch neuere Chronifizierungsmodelle im Sinne eines relevanten Teilprozesses.

Ein erstes Modell der Chronifizierung von Schmerz auf der Basis *respondenter Lernprozesse* wurde von GENTRY & BERNAL (1977) mit dem "*Schmerz-Spannungs-Zyklus*" vorgelegt (vgl. 2.2.). Gegenüber der ausschließlichen Betrachtung von Umweltreizen im operanten Modell werden hier zusätzlich die den Schmerz begleitende Muskelverspannungen und Angst als relevant einbezogen. Eine detaillierte Ausarbeitung eines respondenten Modells der Chronifizierung von Schmerz wird im Folgenden diskutiert.

"fear-avoidance-model of exaggerated pain-perception"

Das Modell von LETHEM und Mitarbeitern (LETHEM, SLADE, TROUP UND BENTLEY, 1983) erklärt Chronifizierung von Schmerz auf der Basis *respondenter Lernmechanismen* (vgl. Kap. 2.2.). Ähnlich wie in der lernpsychologischen Interpretation der Phobie wird Angst als unkonditionierte Reaktion auf Schmerzreize (US) gesehen, die schließlich durch Paarung mit neutralen Reizen zur konditionierten Angstreaktion wird. Ausgangspunkt des Modells ist demnach immer eine organische Ursache bzw. ein akuter Schmerz, der zunächst einmal Angst auslösen muss. Auf die konditionierte *Angst vor Schmerzen* kann das Individuum nun mit *Konfrontation* oder *Vermeidungsverhalten* reagieren, wobei verschiedene *Faktoren des psychosozialen Kontextes* den Ausgang dieser Wahl beeinflussen. Diese Faktoren können a) belastende Lebensereignisse, b) persönliche Vorerfahrung mit Schmerz, c) individuelle Bewältigungs- und Reaktionsstrategien sowie d) Persönlichkeitsfaktoren sein.

Personen, die auf die Angst vor Schmerzen eher mit Konfrontation reagieren, wählen aktives Verhalten und ermöglichen so die ständige Anpassung (Kalibrierung) der Schmerzwahrnehmung an den vorhandenen sensorischen Einstrom. Dies hat zur Folge, dass die sensorisch-diskriminativen und emotional-affektiven Schmerzanteile (vgl. 2.1.) immer adäquat aufeinander bezogen bleiben: Bei natürlicher Remission der Noxe erfolgt eine Reduktion beider Schmerzkomponenten, bei Verschlechterung erfolgt eine synchrone Erhöhung der beiden Schmerzanteile. Die Wahl von Vermeidungsverhalten bewirkt dagegen nach diesem Modell langfristig eine Diskrepanz sensorischer und emotional-affektiver Schmerzkomponenten sowie ein Überwiegen der emotionalen Anteile. Der Rückzug aus vielen Aktivitäten bewirkt Muskelatrophie, Beeinträchtigungen im Alltag, Invalidität sowie Depressionen, wobei hierbei sicherlich zusätzlich operante Konditionierungsmechanismen wirksam sind (vgl. 2.2.). Infolge des passiven Verhaltens kann das emotionale Schmerzerleben nicht mehr an die sensorischen Schmerzanteile angepasst werden, es resultiert eine *Dekalibrierung der Schmerzwahrnehmung*, welche chronische Schmerzen zur Folge hat. Bei fehlendem oder unverändertem Organbefund sind dann anhaltende

oder gar zunehmende Schmerzen vorhanden, die durch die emotional-affektive Komponente bestimmt sind. Chronischer Schmerz wird nach diesem Modell als "übertriebene" (engl. "exaggerated") subjektive Schmerzempfindung und Schmerzverhalten betrachtet, die sich zur organischen Pathologie bzw. zum nozizeptiven Einstrom disproportional verhalten.

Der Zusammenhang von Konfrontations- und Vermeidungsstrategien und Faktoren des psychosozialen Kontextes konnte in einer weiteren Arbeit der Gruppe um Lethem belegt werden (SLADE, TROUP, LETHEM UND BENTLEY, 1983). In einer Stichprobe Gesunder (N=165) wurden Untergruppen mit einer Vorgeschichte von Rückenschmerzen identifiziert, die sich gemäß der Vorhersage des Modells im Bewältigungsverhalten unterschieden. In einer Gruppe, die im Lauf der Zeit zunehmende Rückenschmerzen zeigte, wurde eher Vermeidung und ein passiver Bewältigungsstil berichtet, als in einer zweiten Gruppe mit eher abnehmenden Beschwerden. Die Bedeutung von Bewältigung (engl. "coping") und Vermeidungsverhalten wurde in späteren Studien immer wieder aufgegriffen; eine wesentliche Rolle dieser Faktoren für die Chronifizierung von Schmerz ist heute unbestritten (vgl. z.B. FLOR, 1991; FLOR, BEHLE UND BIRBAUMER, 1993; FLOR & BIRBAUMER, 1993; WEICKGENANT, SLATER, PATTERSON, ATKINSON, GRANT UND GARFIN, 1993).

Kognitiv-behaviorale Modelle der Chronifizierung

Neuere Chronifizierungsmodelle beziehen neben Vermeidungsverhalten, operanten und respondenten Lernmechanismen vor allem auch vermittelnde kognitive Prozesse mit ein. PHILIPS (1987) zeigt anhand empirischer Studien, dass *Vermeidungsverhalten* das auffälligste Merkmal chronischer Schmerzpatienten ist, welches über die Zeit persistiert und dadurch verschiedene nicht-adaptive Konsequenzen bewirkt, die zur Chronifizierung führen. Experimentelle Befunde zeigen, dass Vermeidungsverhalten zur kurzzeitigen *Sensibilisierung gegenüber wiederholten aversiven Reizen* führt und die Reiztoleranz verringert (zit. nach PHILIPS, 1987). Aus klinischen Beobachtungen über einige Tage hinweg ist bekannt, dass Vermeidungsverhalten kaum eine Schmerzreduktion bewirkt. Dies ist nach PHILIPS nur durch *vermittelnde kognitive Prozesse* erklärbar, in diesem speziellen Fall durch die Überzeugung des Patienten ("*belief*"), noch höhere Schmerzintensitäten erfolgreich vermieden zu haben.

Langzeitbeobachtungen an Schmerzpatienten belegen, dass das Vermeidungsverhalten mit der Chronifizierung zunimmt, und dies bei unveränderten Schmerzen (zit. nach PHILIPS, 1987). Vermeidungsverhalten kann demnach keine adäquate Strategie zur Reduktion von Schmerz sein, sonst wäre eine Verringerung der Schmerzintensität zu beobachten gewesen. Der Schmerz bleibt jedoch nach diesen Befunden bemerkenswert stabil und zeigt zusätzlich die Eigenschaft, zunehmend unabhängig vom Verhalten aufzutreten (*Desynchronisierung*). Patienten, die ver-

mehrt Vermeidungsverhalten zeigen, berichten gleichzeitig von einem zunehmenden Verlust *wahrgenommener Kontrolle* über den Schmerz.

Die unangepassten Konsequenzen des Vermeidungsverhaltens, die Chronifizierung bewirken, sind also Sensibilisierung, Desynchronisierung von Schmerzwahrnehmung und Verhalten sowie Verlust der subjektiv wahrgenommenen Kontrolle über den Schmerz (vgl. 2.2.). Aus welchem Grund wird das Vermeidungsverhalten trotz dieser fatalen Folgen fortgesetzt ?

a) PHILIPS argumentiert, dass Flucht und Vermeidung von Schmerzreizen zunächst einmal angepasste und sinnvolle Reaktionen des Organismus sind. Nach dem *PDR-Modell* von BOLLES & FANSELOW (1980; vgl. 2.2.) motiviert Schmerz infolge einer Verletzung Rückzug und Vermeidung von Aktivität, um dem Organismus in einer Erholungsphase (engl. "*recuperative phase*") den Abbau stressbedingter Reaktionen sowie Heilung zu ermöglichen. Das Fortdauern des Vermeidungsverhaltens über diese Phase hinaus wird jedoch durch dieses Modell nicht erklärt.

b) Die "*gate-control-theory*" (vgl. 2.1.) kann zwar erklären, wie ein Schmerzreiz autonom-affektive Schmerzreaktionen auslöst und dadurch Flucht oder Angriff motiviert, jedoch ist derzeit ungeklärt, wie das Schmerzverhalten die sensorischen, motivationalen und kognitiven Prozesse der Schmerzverarbeitung beeinflusst (PHILIPS, 1987). Weiterhin scheint das durch die affektiven Schmerzreaktionen ausgelöste Verhalten, wie Flucht oder Vermeidung, vor allem beim akuten Schmerz relevant zu sein. Chronischer Schmerz ist gerade durch die *Desynchronisierung von Schmerzverhalten und Schmerzerleben* gekennzeichnet, was durch die Verhaltenssteuerung im Melzack'schen Modell nicht angemessen erklärt werden kann. Nach dieser Vorstellung sollten Schmerzpatienten mit geringem Vermeidungsverhalten auch geringe affektive Schmerzreaktionen zeigen, was in der Praxis scheinbar nicht zutrifft (zit. nach PHILIPS, 1987).

c) Auch die operanten Modelle, die im Sinne von FORDYCE (1976 ff.) Verstärkungsmechanismen als Ursache der Aufrechterhaltung von Vermeidungsverhalten vermuten, liefern nach PHILIPS (1987) keine plausible Erklärung, da bei vielen Patienten der durch Vermeidung und Inaktivität erzielte "sekundäre Gewinn" von den gleichzeitigen "sekundären Einbußen" weit übertroffen wird. Vermeidungsverhalten, welches auf einer konditionierten Angst vor Schmerzen beruht, könnte im Sinne von LETHEM ET AL. (1983) jedoch auch diese Fälle plausibel erklären.

Philips wählt als alternativen Ansatz zu Erklärung der Persistenz von Vermeidungsverhalten schließlich ein kognitives Modell, in dem *Erwartungen und Überzeugungen*, die durch frühere Erfahrungen mit Schmerz geprägt sind, das Schmerzverhalten beeinflussen. Vermeidungsverhalten wird durch die Präferenz von Schmerzfreiheit und Wohlbefinden motiviert. Schmerzhafte Reize motivieren demnach Vermeidung bzw. Rückzug durch die Erwartung der Schmerzzunahme, ähnlich wie fortgesetzte schmerzhafte Reizung Vermeidung durch die Erwartung von zunehmendem Schmerzleiden motiviert (PHILIPS, 1987). Vergangene Schmerzerfahrungen scheinen dabei systematische Verzerrungen dieser Erwartungen zu bewirken, die bei wiederholten Reizen als Sensibilisierung der erinnerten Schmerzhaftigkeit beobachtet wurde (zit. nach PHILIPS, 1987). Die Vermeidung schmerzhafter Reize kann möglicherweise die Erwartung der Schmerzzunahme bei Reizung weiter fördern und damit das Vermeidungsverhalten selbst verstärken. Ein Teufelskreis von Vermeidung und Kognitionen hält nach diesem Modell das Vermeidungsverhalten aufrecht. Wenn diese Annahme richtig ist, dann müsste die vollständige Vermeidung eines wiederholten aversiven Reizes zu verstärktem Vermeidungsverhalten gegenüber weiteren Reizungen führen. Gleichzeitig müsste eine erzwungene Reizexposition Vermeidung reduzieren und Sensibilisierung verringern. Beide Annahmen, die auf eine Verwandtschaft chronischen Schmerzes mit chronischen Angstsyndromen (Phobie) hinweisen, konnten in einer empirischen Arbeit der Autorin bestätigt werden (zit. in PHILIPS, 1987).

Verhaltensmedizinische Konzepte des chronischen Schmerzes

Der Ansatz der Verhaltensmedizin basiert auf einer multifaktoriellen Sichtweise, welche psychologisch-subjektive, motorisch-verhaltensmäßige und physiologisch-organische Ebenen integriert und damit am ehesten den mehrdimensionalen Modellen von Schmerz entsprechen kann (FLOR, 1993). Die Interaktion physiologischer und psychologischer Faktoren konnte in einer Vielzahl empirischer Befunde gezeigt werden, die relativ spezifische Mechanismen der Aufrechterhaltung und Verstärkung von Schmerz bei umschriebenen Krankheitsbildern beschreiben (vgl. beispielsweise BISCHOFF & TRAUE, 1983; FLOR, 1988; FLOR & TURK, 1988; FLOR & SCHUGENS, 1992). Nach solchen Befunden scheint jedes Erscheinungsbild chronischer Schmerzen ganz eigene, spezifische Chronifizierungsmechanismen hervorzubringen; ein Sachverhalt, der möglicherweise die Ausarbeitung eines allgemeingültigen Chronifizierungsmodells bisher behindert hat. Immerhin können die relevanten Faktoren identifiziert werden, wie sie FLOR, BIRBAUMER UND TURK (1987) sowie FLOR (1991), FLOR und Mitarbeiter (1993) in einem eher heuristischen "*Diathese-Streß-Modell*" der Chronifizierung zusammengefasst haben. Nach dieser psychobiologischen Perspektive besteht beim chronischen Schmerz a) *eine physiologische Diathese* zur Reaktion in einem bestimmten Körperbereich, also eine Prä-

disposition, die zusammen mit *b) aversiven externen oder internen Reizen* (Schmerz-) Reaktionen auf der subjektiven, behavioralen und physiologisch-organischen Ebene bewirkt. Neben solchen auslösenden Reizen wirken auch *c) "inadäquate" oder "unangepasste" Verhaltensweisen* als Auslöser von Schmerzreaktionen, wobei vor allem kognitive Prozesse der Bewältigung, Wahrnehmung, Interpretation und Bewertung der aversiven Reize eine Rolle spielen. Schließlich bewirken *d) aufrechterhaltende Prozesse* der respondenten und operanten Konditionierung die Chronifizierung von Schmerz (vgl. die detaillierte Ausarbeitung des Modells bei FLOR, 1991).

2.4. Schlussfolgerungen für klinische und experimentelle Schmerzmessung

a) Die Darstellung der neurophysiologischen Grundlagen der Schmerzwahrnehmung belegte die grundsätzliche *Mehrdimensionalität der Schmerzwahrnehmung*, die MELZACK (1978) in seinem Schmerzmodell als sensorisch-diskriminative, motivational-affektive und kognitiv-evaluative Dimensionen beschrieb (vgl. 2.1.). Die neuroanatomischen Strukturen, die dieser Dimensionalität zugrunde liegen, weisen enge Verbindungen und zahlreiche funktionelle Überschneidungen auf, weshalb subjektive Schmerzwahrnehmung immer die Einflüsse aller beteiligten Strukturen integriert. Für die Messung klinischer und experimenteller Schmerzen bedeutet dies, dass die Dimensionalität der Schmerzwahrnehmung in den Messinstrumenten berücksichtigt werden muss. *Schmerzwahrnehmung kann nur durch verschiedene Maße auf verschiedenen Ebenen der Schmerzverarbeitung adäquat beschrieben werden.* GRACLEY (1989) hat es treffend so formuliert:

"Schmerz ist ein multidimensionales Konstrukt, das durch mehrere Variablen gemessen wird. Jede Methode misst mehrere Aspekte der Schmerzwahrnehmung und es gibt zwischen den Maßen sowohl Überschneidungen als auch Unterschiede" (GRACLEY, 1989).

b) Weitere Belege aus der Neurophysiologie und Pharmakologie der Schmerzverarbeitung haben gezeigt, dass möglicherweise *zwei zentrale "Verarbeitungsmodi" schmerzhafter Reize* existieren, die durch spezifische Reizbedingungen aktiviert werden und eine differentielle Wirkung auf die Dimensionen der Schmerzwahrnehmung haben (vgl. 2.1.). Das schnelle, laterale System wird eher durch phasische Schmerzreize aktiviert und beeinflusst eher die sensorisch-diskriminativen Dimensionen des Schmerzes. Das langsamere, mediale System wird dagegen eher durch tonische Schmerzreize erregt und beeinflusst eher die affektiv-motivationale Dimension der Schmerzwahrnehmung. Die Zuordnung der beiden Systeme zentraler Reizleitung zu Dimensionen der Schmerzwahrnehmung ist bewusst vorsichtig formuliert, da auch hier aufgrund mikroneurografischer Befunde funktionelle Über-

schneidungen angenommen werden müssen (vgl. 2.1.). Es wäre beispielsweise vollkommen falsch, eine vollständig getrennte Verarbeitung phasischer und tonischer Reize anzunehmen. Tonische Reize aktivieren jedoch in besonderem Maße bestimmte neurophysiologische Strukturen und aktivieren darüber hinaus langfristige Prozesse, die dauerhafte Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bewirken können (vgl. 2.3.1.).

Diese Sichtweise begründet ein plausibles Modell akuter und chronischer Schmerzen, nach dem der Akutschmerz eher Prozesse der lateralen Schmerzverarbeitung aktiviert und der chronische Schmerz die Schmerzverarbeitungsmechanismen des medialen Systems. Die "pathischen" Begleiterscheinungen klinischer und besonders chronischer Schmerzen sind in diesem Sinne spezifisch für die besondere Art der Reizverarbeitung. Für experimentelle Schmerzmodelle, die unter kontrollierten Reizbedingungen charakteristische Merkmale der Verarbeitung klinischer Schmerzen abbilden sollen, ergibt sich aus dieser Interpretation des klinischen Schmerzes eine wichtige Konsequenz: Die Abbildung der Eigenschaften klinischer Schmerzen in einem experimentellen Schmerzmodell erfordert vor allem die Aktivierung des medialen Systems der Reizleitung, was eher durch lang anhaltende tonische Reize als durch phasische Reize möglich ist. *Das tonische Reizmodell ist demnach besser als phasische Reizmodelle zur Charakterisierung klinischer Schmerzen geeignet.*

c) Neurophysiologische und psychologische Modelle der Chronifizierung weisen auf zwei charakteristische und einmalige Merkmal der Schmerzverarbeitung hin, nämlich die *Fähigkeit zu dynamischer Veränderung und Anpassung des Schmerzerlebens* sowie die besondere Rolle der *Sensibilisierungsneigung* bei solchen Anpassungsprozessen (vgl. 2.3). Nach CODERRE und Mitarbeitern ist...

" ... Schmerzwahrnehmung nicht einfach nur eine momentane Analyse afferenten nozizeptiven Inputs, sondern vor allem ein dynamischer Prozess, der durch die Einflüsse früherer Erfahrungen bestimmt wird" (CODERRE ET AL., 1993).

Allerdings sind die Zusammenhänge der vielfältigen neurophysiologischen Anpassungsprozesse mit den klinischen Beobachtungen spezieller Schmerzsyndrome und mit chronischen Schmerzen noch weitgehend ungeklärt. Nach wie vor ist nicht sicher, ob und in welchem Maße die verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder chronischer Schmerzen etwa auf gemeinsame neurophysiologische Ursachen der Schmerzverarbeitung zurückgeführt werden können. Wie die verhaltensmedizinische Perspektive des chronischen Schmerzes zeigt, ist im ungünstigsten Fall jedes chronische Schmerzsyndrom durch seine eigenen, spezifischen patho(psycho)-physiologischen Mechanismen definiert, die im einzelnen aufgeklärt werden müssen (vgl. 2.3.2.). Sensibilisierungsprozesse können deshalb auf keinen Fall als alleinige Ursache für die Chronifizierung von Schmerz angesehen werden. Das aus-

schließliche Auftreten solcher Prozesse in der Schmerzverarbeitung und die vielfache Repräsentation von Sensibilisierung auf unterschiedlichen Verarbeitungsstufen der Schmerzwahrnehmung belegen jedoch eindrucksvoll, dass die Sensibilisierungsneigung ein wesentliches Merkmal der Schmerzverarbeitung ist. Klinische und experimentelle Schmerzmessung müssen deshalb im Sinne adäquater Beschreibung von Schmerz die Sensibilisierungsneigung als charakteristische "Systemeigenschaft" der Schmerzverarbeitung berücksichtigen. Experimentelle Schmerzmodelle sollten deshalb die dynamische Veränderung der Schmerzwahrnehmung über die Zeit in Prozessmaßen abbilden können. Dabei müssten Maße der Sensibilisierungsneigung in besonderer Weise dazu geeignet sein, klinische und vor allem chronische Schmerzen im Sinne von "Markierungs-Variablen" (engl. "marker") zu kennzeichnen.

d) Die psychologischen Modelle der Chronifizierung ergänzen schließlich einige wichtige Aspekte der Schmerzverarbeitung, die in der experimentellen und klinischen Schmerzmessung berücksichtigt werden sollten (vgl. 2.3.2.). So weisen verschiedene psychologische Modelle auf eine mögliche Diskrepanz oder "Desynchronisierung" von subjektivem Schmerzerleben und Schmerzverhalten hin, wobei chronischer Schmerz vor allem durch erlerntes Verhalten verursacht sei. Klinische und experimentelle Schmerzmessung müssen demnach Schmerzverhalten und subjektives Empfinden in unterschiedlichen Maßen realisieren, um solche Diskrepanzen aufdecken zu können. Die Aspekte des chronischen Schmerzes müssten sich dabei vor allem in Verhaltensmaßen von Schmerz ausdrücken.

Ein weiteres zentrales Element der Chronifizierung von Schmerz ist in den psychologischen Modellen die "Dekalibrierung der Schmerzwahrnehmung", also die Entkoppelung des subjektiven Schmerzerlebens von physiologisch-organischen Ursachen. Dies verweist auf den bereits diskutierten Aspekt der dynamischen Anpassungsprozesse der Schmerzwahrnehmung, der tonische Reizmodelle und Prozessmaße der Schmerzverarbeitung erfordert (s.o.). Neben der Messung des Veränderungsaspektes müssen jedoch auch adäquate Beschreibungen einer solchen "entkoppelten Schmerzwahrnehmung" in der Schmerzmessung gewonnen werden. Experimentelle Reizmodelle bieten sich hier in besonderem Maße an, um psychophysikalische Beziehungen zwischen definierten Schmerzreizen und subjektivem Erleben zu beschreiben und Aspekte der "Dekalibrierung" messbar zu machen (vgl. 2.5.1.).

Weitere wichtige Aspekte der psychologischen Chronifizierungsmodelle müssen in die Interpretation experimenteller Schmerzmodelle einfließen, wie beispielsweise die besondere Rolle des Vermeidungsverhaltens in der Chronifizierung sowie kognitive Aspekte der Kontrollüberzeugung und des Bewältigungsverhaltens (vgl. 2.3.2).

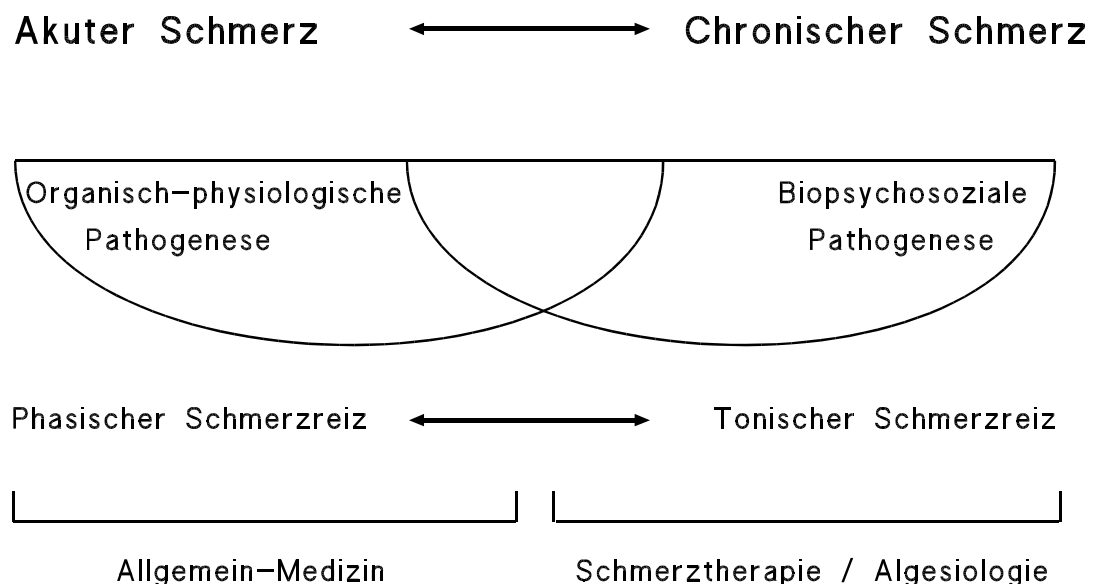


Abb. 7: Zusammenfassung der bisher diskutierten Aspekte der Schmerzverarbeitung: Schmerzverarbeitungsprozesse erstrecken sich über einen weiten Bereich "nozizeptiver Ereignisse", der vom organisch-physiologisch bedingten Akutschmerz bis zum chronischen Schmerz reicht, wobei der chronische Schmerz durch ein komplexes Zusammenspiel biopsychosozialer Faktoren entsteht. Die typische zeitliche Qualität der Schmerzen ist angegeben, ebenso der Geltungsbereich adäquater Behandlungsmaßnahmen (Verändert nach BRENA & CHAPMAN, 1983; S. 8.).

2.5. Klinische und experimentelle Schmerzmessung

Die experimentelle Schmerzmessung untersucht Schmerzreaktionen auf allen Ebenen der Schmerzverarbeitung in experimentellen Schmerzmodellen mit physikalisch definierten Reizen. Normalerweise wird in solchen Studien bei Gesunden ein akuter Schmerz durch verschiedene Reizmethoden (s.u.) ausgelöst und verschiedene subjektive, physiologische oder motorische Schmerzreaktionen auf experimentelle Schmerzreize gemessen. Die Ziele der experimentellen Schmerzmessung formulierte GRACEY (1989) wie folgt:

- a) Untersuchung der Mechanismen von Schmerz und Analgesie
- b) Untersuchung der Verhaltensebene der Schmerzverarbeitung
- c) Untersuchung der Schmerzverarbeitung klinischer Schmerzen.

Die Reihenfolge dieser Ziele gibt auch eine historische Entwicklung wieder: Die ersten experimentellen Schmerzmodelle auf der Basis der klassischen Psychophysik dienten grundwissenschaftlichen Studien zur Schmerzwahrnehmung und zur Wirkung von Analgetika (z.B. HARDY ET AL., 1940). Die Sichtweise operanter Schmerzmodelle (FORDYCE, 1976 ff.) erweiterte die experimentelle Schmerzmessung um den wesentlichen Aspekt des Schmerzverhaltens, was sowohl sprachlichen als auch nicht-sprachlichen Ausdruck in Körperbewegung, Haltung oder Mimik meinen kann. Schließlich wurde die Anwendung der experimentellen Verfahren in der klinischen Schmerzmessung vor allem durch die mehrdimensionale Sichtweise von Schmerz begründet sowie durch das Problem der Chronifizierung:

a) Die Mehrdimensionalität der Schmerzerfahrung erfordert im Sinne einer adäquaten Beschreibung von Schmerz ein Messinstrumentarium, welches möglichst auf allen Ebenen der Schmerzverarbeitung Kennwerte der einzelnen Dimensionen liefern kann. Die experimentelle Schmerzmessung kann eine Vielzahl solcher Kennwerte oder "Markierungsvariablen" der Schmerzverarbeitung liefern und erlaubt gleichzeitig, bei Einbeziehung experimenteller Reizmethoden, die Validierung solcher Kennwerte anhand definierter physikalischer Reize.

b) Die vielfältigen klinischen Erscheinungsbilder chronischer Schmerzen sind durch vielfache Diskrepanzen zwischen Schmerzerleben, Schmerzverhalten und organischen Ursachen gekennzeichnet und können deshalb im Sinne sensorisch-physiologischer Modelle nicht mehr angemessen beschrieben werden. Gerade in der klinischen Schmerzmessung ist deshalb die Anwendung von mehrdimensionalen Untersuchungsbatterien erforderlich, die im Sinne einer verhaltensmedizinischen Sichtweise die biopsychosozialen Faktoren der Chronifizierung adäquat erfassen

können. Die experimentelle Schmerzmessung kann solche Batterien durch Kennwerte der Schmerzverarbeitung ergänzen; allerdings konnten bisher keine experimentellen Schmerzmaße identifiziert werden, die als unmittelbar relevant für die Chronifizierung von Schmerz angesehen werden könnten. "Es gibt keine generellen Anhaltspunkte zur Klärung der Frage, in welcher Weise experimentelle Schmerzmaße bei chronischen Schmerzpatienten verändert sind." (SVENSSON, BJERRING, ARENDT-NIELSEN UND KAABER, 1993).

Weiterhin ist die klinische Schmerzmessung ebenso wie die experimentellen Verfahren auf die Beschreibung des beobachtbaren Schmerzverhaltens, auf den verbalen Bericht des Patienten sowie auf das sonstige Ausdrucksverhalten beschränkt, woraus sich eine Reihe methodischer Probleme ergeben (s.u.). Im Gegensatz zur experimentellen Schmerzmessung kommt noch erschwerend hinzu, dass der Schmerzreiz beim klinischen Schmerz nicht eindeutig definierbar ist. Der klinische Schmerzreiz ist "internal", und seine Eigenschaften sowie das subjektive Schmerzempfinden des Patienten können nur aufgrund von Mitteilung und Verhalten erschlossen werden. Auch physiologische Schmerzreaktionen, die mit dem Ziel einer "objektiven Algesimetrie" gemessen werden, müssen letztlich durch den verbalen Bericht validiert werden. Der sprachliche Bericht ist wiederum anfällig für eine Reihe von Verzerrungen (engl. "bias"), die durch Unterschiede in Gedächtnis oder sprachlichen Fertigkeiten, durch situative Einflüsse oder durch zielgerichtete Modulation bedingt sind (GRACEY, 1989).

2.5.1. Psychophysikalische Voraussetzungen

Die experimentelle Schmerzmessung umgeht zunächst die Unbestimmtheit des Schmerzreizes bei klinischen Schmerzen und versucht über die Beurteilung definierter physikalischer Reize systematische Zusammenhänge zwischen Reiz und subjektivem Erleben zu erfassen. Die *Verfahren der "klassischen" Psychophysik* beziehen sich dabei überwiegend auf das *Konzept der Schwelle*, welches im Sinne eines probabilistischen Modells als 50%-Wahrscheinlichkeit des Entdeckens eines Reizes (absolute Schwelle) oder der Unterscheidung zweier Reize (Unterschiedsschwelle) definiert ist. Die Verteilung der Antwortwahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Reizintensität wird *psychometrische Funktion* genannt (Abb. 8).

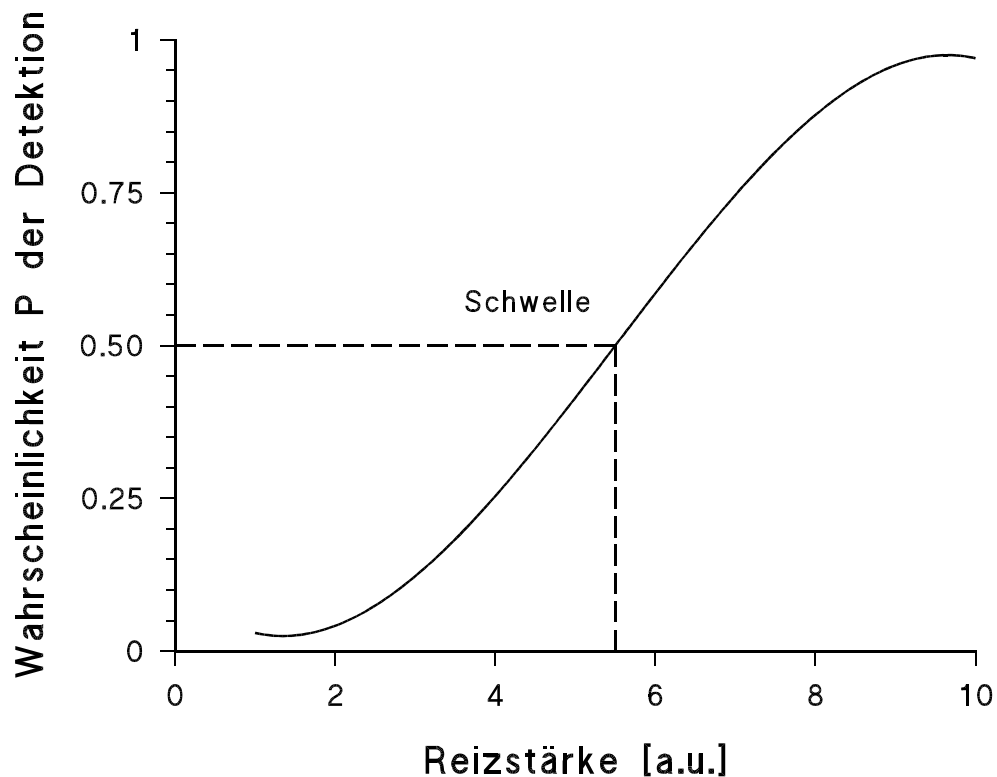


Abb. 8: Psychometrische Funktion und das Konzept der Schwelle

Verfahren der klassischen Psychophysik

Die klassischen psychophysischen Methoden von Fechner (1860) zur Bestimmung solcher Schwellen sind Grenzmethode, Herstellungsmethode und Konstanzmethode. Bei der *Grenzmethode* (engl. “method of limits”) wird im Verlauf von vorgegebenen aufsteigenden oder absteigenden Reizserien der Proband zu jedem Reiz gefragt, ob die gesuchte Empfindung vorhanden ist oder nicht. Die Schwelle ist die Reizintensität, die bei der Hälfte der Reize die gesuchte Empfindung auslöst.

Bei der *Herstellungsmethode* (engl. “method of adjustment”) verändert der Proband selbst den Reiz, bis Gleichheit mit einem Standardreiz oder auch mit einer subjektiven Empfindung vorhanden ist. Das arithmetische Mittel mehrerer solcher Herstellungen wird als subjektiver Gleichwert (engl. “point of subjective equality”; PSE) bezeichnet und kann beispielsweise im Vergleich zum Standardreiz eine Unterschiedsschwelle definieren.

Die *Konstanzmethode* gibt ebenfalls einen konstanten Standardreiz vor und verlangt

für eine Serie randomisierter Testreize kategoriale Vergleichsurteile zum Standardreiz, wie z.B. “größer” oder “kleiner”. Auch hier wird über die Antwortwahrscheinlichkeiten für die Testreize innerhalb jeder Kategorie ein Schwellenwert ermittelt. Die klassischen Verfahren zur Schwellenmessung haben bereits früh Eingang in die experimentelle Schmerzforschung gefunden (z.B. HARDY, WOLFF UND GOODELL, 1940, 1950; WOLF & HARDY, 1941). Das Konzept der Schwelle wurde für verschiedene experimentelle Schmerzmodelle (s.u.) auf eine Reihe von Empfindungspunkten im ganzen Intensitätsbereich übertragen. Die *Schmerzschwelle* definiert dabei das untere Ende des Bereichs schmerzhafter Reizung als “eben schmerzhaft empfindung”, während *Toleranzschwellen* Empfindungspunkte am oberen Ende des Reizbereichs festlegen. Dies können absolute Toleranzschwellen sein, bei der ein Proband den schmerzhaften Reiz nicht mehr ertragen kann und die Reizung abbricht, oder aber eine Schmerzempfindung, bei der ein Proband schmerzstillende Medikamente einnehmen würde (Medikamentenschwelle; engl. “drug-request-point”). Die Verfahren zur Messung von Toleranzschwellen werden auch als “*Toleranzmethoden*” bezeichnet, zu denen die wichtigen experimentellen Schmerzmodelle des Eiswassertests und des Manschettentests gehören (s.u., “Reizmethoden”). Moderne Verfahren zur Schwellenmessung sind so genannte *adaptive Verfahren*, bei denen die Reizintensität der Einzelreize einer Serie in Abhängigkeit vom Antwortverhalten des Probanden geändert wird. Wenn beispielsweise ein Reiz gespürt wurde, wird die Reizintensität verringert, im anderen Fall erhöht. Die Reizintensität der Einzelreize konvergiert bei solchen “*Trackingverfahren*” gegen den Schwellenwert, der auch hier eine definierte Wahrscheinlichkeit der psychometrischen Funktion ist. In der Schmerzforschung haben sich diese Verfahren bis auf wenige Einzelbeispiele nicht durchsetzen können (vgl. LAUTENBACHER, LEHMANN, HÖLZL, 1987; GRACELY, LOTA, WALTER, DUBNER, 1988; LAUTENBACHER, GALFE, HÖLZL, STRIAN, 1989). Die Anzahl der Reize ist für die Stabilität des Verfahrens entscheidend, und experimentelle Schmerzreize können aus verschiedenen Gründen nicht beliebig oft appliziert werden (s.u., “Reizmethoden”).

Problematik der klassisch-psychophysikalischen Schwellen

Obwohl die traditionellen Schwellenkonzepte unter bestimmten Bedingungen zuverlässige Ergebnisse liefern können, gaben widersprüchliche Befunde jedoch bald Anlass zur Kritik (vgl. z.B. NALIBOFF & COHEN, 1989 u.a.). Hitzeschmerzschwellen zeigen beispielsweise eine relativ breite Streuung, die sowohl in Abhängigkeit von der verwendeten Methodik als auch interindividuell variiert (z.B. PRICE, 1988 u.a.). Eine mögliche Ursache dieser Varianz ist die genaue *Definition des Empfindungspunktes*, was besonders in der Hitzeschmerzwahrnehmung problematisch ist. Der Übergang von “heißen” zu “schmerzhaften” Reizen findet hier in einem relativ weiten Intensitätsbereich statt (engl. “pre-pain-range”), in dem die eindeutige Definiti-

on eines schmerzhaften Empfindungspunktes schwierig ist. Am ehesten scheint noch die Bezeichnung einer "stechenden Schmerzempfindung" in diesem Bereich identifiziert zu werden (PRICE, 1988). Vergleiche zu anderen Reizmodalitäten mit nur geringem "pre-pain-range" belegen, dass die unscharfe Definition des Empfindungspunktes mit Sicherheit eine wichtige Varianzquelle bei Schwellenmessungen ist. Eine Reiztechnik mit einem nur schmalen Übergangsbereich von nicht-schmerzhafter zu schmerzhafter Empfindung ist beispielsweise die elektrische Zahnpulpareizung, die dementsprechend sehr viel konsistentere Schmerzschwellen ergibt als der Hitzeschmerz (PRICE, 1988).

Die eindeutige Definition des Empfindungspunktes kann auch als spezieller Aspekt der *Instruktion* für den Probanden betrachtet werden. Hier kann die unterschiedliche Betonung sensorischer und affektiver Schmerzdimensionen die Schwellenmessungen stark beeinflussen. Wenn Probanden beispielsweise auf die Unterscheidung von Schmerzintensität und Belastung durch Schmerz instruiert werden, kann dies deutlich höhere Schmerzschwellen bewirken, als ohne eine solche Instruktion (BLITZ & DINNERSSTEIN, 1968, 1971). Ähnliche Instruktionseffekte sind auch bei den Skalierungsverfahren für Schmerz bekannt (s.u.).

Die Variabilität von Schmerzschwellen scheint jedoch nicht ausschließlich von solchen Instruktionseffekten abhängig zu sein. Dies zeigt eine Studie, in der Hitzeschmerzschwellen mit einem adaptiven Verfahren über einen längeren Zeitraum verfolgt werden (LAUTENBACHER, GALFE, HÖLZL UND STRIAN, 1989). Dabei wurden in den Schwellen keine langfristigen Trends beobachtet, jedoch zeigten die verwendeten Trackingverfahren eine zufällige Variation der Schwelle ("random-walk") um einen zentralen Erwartungswert. Dies weist darauf hin, dass möglicherweise das Konzept einer absoluten Schwelle nicht richtig ist, sondern dass eher eine *stochastische Beziehung zwischen Reiz und Empfindung* besteht. Ein solcher Zufallsprozess muss natürlich bestimmte Beschränkungen haben, wie beispielsweise eine dynamisch veränderliche Tendenz, den zentralen Erwartungswert beizubehalten, da die Schmerzschwelle trotz "random-walk" nicht beliebig ist (LAUTENBACHER ET AL., 1989).

Zusätzlich zu diesen eher methodischen Schwierigkeiten der traditionellen Schwellenkonzepte war auch die Anwendung auf pharmakologische Fragestellungen und klinische Schmerzmessung bislang wenig erfolgreich (s.u.). Schmerzschwellen erwiesen sich beispielsweise als weitgehend unempfindlich gegenüber den Effekten zentral wirkender Analgetika, auch wenn der analgetische Effekt im subjektiven Empfinden eindeutig vorhanden war (vgl. die Übersicht von CHAPMAN, CASEY, DUBNER, FOLEY, GRACELY UND READING, 1985). Allein Toleranzmaße mit tonischen Reizen scheinen hier eine Ausnahme zu machen, die möglicherweise durch das spezifische Reizmodell mit lang anhaltenden Reizen begründet ist (vgl. 2.4.).

Psychophysikalische Schwellen in der klinischen Schmerzmessung

In der klinischen Schmerzmessung waren die Ergebnisse von Schwellenuntersuchungen bei chronischen Schmerzpatienten weitgehend enttäuschend, da entweder keine Unterschiede zu Gesunden (z.B. BOUREAU, LUU UND DOUBRÈRE, 1991) oder keine konsistenten Schwellenveränderungen bei Patienten gefunden wurden. Selbst bei definierten Subgruppen chronischer Schmerzpatienten konnten Ergebnisse älterer Studien nicht repliziert werden; einmal wurden erhöhte Schmerzschwellen gegenüber Gesunden gemessen, später erniedrigte Schwellen (zit. bei COHEN, NALIBOFF, SCHANDLER UND HEINRICH, 1983) oder einmal keine Unterschiede zu Gesunden (GRUSHKA, SESSLE UND HOWLEY, 1987), später dann doch Unterschiede (SVENSSON, BJERRING, ARENDT-NIELSEN & KAABER, 1993).

Nach der *Theorie des Adaptationsniveaus* (HELSON, 1964) sollten Patienten erhöhte Schwellen gegenüber Gesunden haben, nach der *Hypervigilanztheorie* (CHAPMANN, 1978) erniedrigte Schwellen (vgl. 2.2.). Keines dieser beiden theoretischen Modelle veränderter Schmerzschwellen bei chronischen Schmerzpatienten konnte jedoch in eindeutiger Weise bestätigt werden. Letztendlich bedeutet dies jedoch nur, dass Schmerzschwellen nicht im Sinne des erhofften "Globalmaßes" der Schmerzempfindlichkeit gebraucht werden können, und dass ihre Varianz bei Patientengruppen nicht durch einfache monokausale Modelle erklärt werden kann. Psychophysikalische Schwellen können jedoch sehr wohl bestimmte Aspekte der Schmerzverarbeitung spiegeln und sind deshalb geeignete Kennwerte in der mehrdimensionalen Schmerzmessung. Die Darstellung der folgenden Studie illustriert dies und verweist gleichzeitig auf den inhaltlichen Aspekt des adäquaten Reizmodells zur Modellierung klinischer Schmerzen:

Die Studie von LAUTENBACHER, ROLLMAN UND MCCAIN (1994) untersucht Schwellenmaße verschiedener Reizmodalitäten (mechanisch, thermisch, elektrisch) und andere psychophysikalische Kennwerte (Warm- und Kaltsensibilität, Detektion elektrischer Reize) bei Gesunden und einer klinischen Gruppe mit Fibromyalgie. Diese Patienten leiden an einer Schmerzüberempfindlichkeit an bestimmten muskulären Druckpunkten (engl. "trigger points"); die Ursachen dieser Krankheit sind noch weitgehend ungeklärt. Als klinische Schmerzmaße werden verschiedene Schmerzeinschätzungen und der McGill-Pain-Questionnaire (MPQ; s.u.) verwendet. Die Untersuchung bestätigt die Ergebnisse anderer Studien bei dieser Erkrankung: Die Zusammenhänge experimenteller und klinischer Schmerzmaße bei den Patienten sind nur gering, am deutlichsten ist noch der Zusammenhang zwischen aktuellem klinischen Schmerz und den mechanischen Schmerzschwellen. Im Vergleich zu Gesunden waren mechanische Schmerzschwellen und Hitzeschmerzschwellen der Patienten erniedrigt, was im Sinne einer "generalisierten Schmerzüberempfindlichkeit" interpretiert wird. Elektrische Schmerzschwellen waren dagegen nur im Bereich der "Trigger-Punkte" erniedrigt, ein Zeichen für die Aktivie-

rung anderer Verarbeitungsprozesse oder für inadäquate Reizung. Bei den Sensibilitätsmaßen war überraschend, dass die "Trigger-Punkte" selektiv nur bei Druckreizen empfindlicher waren als bei Gesunden und bei den anderen Maßen eher unempfindlicher. Die Interkorrelationen der experimentellen Schmerzmaße waren bei beiden Gruppen gering. Alle drei Maße scheinen deshalb distinkte Aspekte der Schmerzverarbeitung zu spiegeln, die bei den Patienten in spezifischer Weise verändert sind. Der geringe Zusammenhang experimenteller und klinischer Schmerzmaße wird durch den Einfluss unbekannter dritter Faktoren erklärt bzw. durch die "*Disparatheit des Zeitbezugs*". Demnach unterscheiden sich experimentelle und klinische Schmerzen durch das Zeitfenster, in denen sie wirksam sind. Experimentelle Reize sind eher kurz und vorübergehend, während klinische Schmerzen eine größere Zeitspanne abdecken. Diese zeitliche "Disparatheit" hat für sich genommen keinen Erklärungswert; bezieht man jedoch die unterschiedlichen Schmerzverarbeitungsmechanismen phasischer und tonischer Reize mit ein, wird das Argument schlüssig: Der experimentelle Schmerz aktiviert eine andere Schmerzverarbeitung, die sich von der Verarbeitung klinischer Schmerzen unterscheidet (vgl. 2.1.).

Der Ansatz der Signalentdeckungstheorie

Die mangelnde klinische Validität der klassisch-psychophysikalischen Schwellen und die Abkehr vom Konzept der absoluten Schwelle führten zur Anwendung stochastischer Verfahren, die als sensorische Entscheidungstheorien (engl. "sensory-decision-theory") oder *Signalentdeckungstheorien* (engl. "signal-detection-theory"; SDT) in der experimentellen Schmerzforschung bekannt wurden (vgl. z.B. ROLLMAN, 1977; PRICE, 1988). Das Rational dieser Methoden beruhte zunächst auf der Annahme, dass die einfachen Schwellenkonzepte zur Schmerzmessung ungeeignet sind, weil verschiedene nicht-sensorische Einflüsse, wie Angst, Persönlichkeitsmerkmale oder subjektive Urteilsprozesse, das Schmerzurteil verändern. Schmerzschwellen, wie auch jedes andere Schmerzmaß, bilden deshalb immer mehr als nur rein sensorische Schmerzanteile ab, was vor dem Hintergrund mehrdimensionaler Schmerzmodelle durchaus plausibel erscheint. Verfahren der SDT ermöglichen eine unabhängige Betrachtung von sensorischem Urteil und diesen verzerrenden Einflüssen (engl. "bias") auf der Basis von Wahrnehmungsurteilen über experimentelle Reize. Verschiedene methodische Verfahren der SDT erlauben die Extraktion zweier Parameter aus einer Reizserie, die Schmerzurteil und Verzerrung charakterisieren: Die *Diskriminationsleistung* d' gibt dabei an, wie genau ein Signal identifiziert werden kann bzw. wie genau schmerzhaftes von nicht-schmerzhaften Reizen unterschieden werden (Empfindlichkeit). Das *Kriterium C* (auch als "response-bias" β bezeichnet) liefert dagegen ein Maß für die Bereitschaft einer Person, ein bestimmtes Wahrnehmungsurteil abzugeben (Entscheidungskriterium). Der begeisterten Anwendung dieser Verfahren in zahlreichen experimentellen Untersu-

chungen (vgl. die Übersichten von ROLLMAN, 1977; ROLLMAN, 1979B; CLARK & YANG, 1983) folgte jedoch bald Ernüchterung. Die große Variabilität von SDT-Parametern bei unterschiedlichen Bedingungen und verschiedenen experimentellen Schmerzmodellen stand der großen Variabilität der klassischen Schwellen in nichts nach. Darüber hinaus konnten über die Bedingungen hinweg keine interpretierbaren systematischen Variationen gefunden werden, die eine eindeutige inhaltliche Interpretation der beiden SDT-Parameter gerechtfertigt hätte. Die teilweise voreilige und kritiklose Identifikation von d' mit der sensorischen und von β mit der affektiv-motivationalen Schmerzdimension des Melzack'schen Modells erwies sich als unhaltbar. Obwohl SDT-Parameter sicherlich zur Charakterisierung psychophysikalischer Maße geeignet sind, auch klinisch interpretierbare Aussagen liefern können, beendete die Kontroverse zwischen Clark, Chapman und Rollman weitgehend, bis auf wenige Ausnahmen, diese Forschungsrichtung. Das Fazit von ROLLMAN (1977) ist schlicht: SDT habe gezeigt, dass selbst einfache psychophysikalische Urteile aus sensorischem Urteil und Entscheidungskriterium bestehen und dass einfache Schwellenmessungen irreführend sein können, weil Schmerzbericht und Schmerzempfindung nicht gleichzusetzen sind. Experimentelle Schmerzstudien seien trotzdem sinnvoll, da hier unter "kontrollierten" Randbedingungen die Schmerzwahrnehmung untersucht werden könne.

Skalierung und Reiz-Reaktionsfunktionen

Die Beschreibung von mehreren definierten Empfindungspunkten oberhalb einer absoluten Wahrnehmungsschwelle führt schließlich zur *Skalierung* der subjektiven Empfindung in einem definierten Bereich physikalischer Reizintensität. Solche Verfahren gehen auf die neuen Ansätze in der Psychophysik zurück, die STEVENS (1975) vor allem mit der Einführung der Exponentialfunktion (engl. "power function") zur Beschreibung von Reiz-Reaktionsbeziehungen prägte. Demnach existiert für jede Sinnesmodalität die folgende Beziehung zwischen Empfindung (E) und Reiz (S):

$$E = a (S - S_0)^k$$

Diese Funktion ist in doppelt-logarithmischer Darstellung eine Gerade mit der Steigung k , wobei der Wert von k ein Charakteristikum der untersuchten Sinnesmodalität ist. S_0 ist dabei ein Schwellenkorrekturwert, der psychophysikalisch die "Null-Lage" der Empfindung angibt. Solche Reiz-Reaktionsbeziehungen sind für verschiedene experimentelle Schmerzmodelle untersucht worden, leider jedoch oft mit stark unterschiedlichen Ergebnissen, die zumindest teilweise auf methodische Unterschiede zurückzuführen sind. Für elektrische Hautreizung (z.B. ROLLMAN & HARRIS, 1987) und Strahlungshitze (ADAIR, STEVENS UND MARKS, 1968) sind bei-

spielsweise Exponenten im Bereich von 1.0-1.5 bekannt, während beim Kontakthitzeschmerz mit phasischen Reizen die große Mehrzahl an Untersuchungen Exponenten um 1.8-2.1 findet (PRICE, MCGRATH, RAFII UND BUCKINGHAM, 1983; PRICE & HARKINS, 1987; PRICE, 1988; CAMPBELL, CARSTENS UND WATKINS, 1991; LAUTENBACHER, MÖLTNER UND STRIAN, 1992). LAUTENBACHER ET AL. (1992) kritisieren in den Arbeiten von Price et al. sowie Campbell et al. die Wahl einer Schwellenkorrektur S_0 im Adaptationsbereich der Haut (34° oder 35°C), weil diese Temperatur nicht mehr im schmerzhaften Bereich liegt und außerdem den Stevens-Exponenten für die Schmerzwahrnehmung künstlich erhöht. Die Studie folgt einem Vorschlag von LAMOTTE & CAMPBELL (1978) und zeigt, dass die Reiz-Reaktionsfunktion für phasische Hitzereize genauso gut durch zwei lineare Regressionen angenähert werden kann, die sich an der Schmerzschwelle schneiden und oberhalb und unterhalb der Schwelle unterschiedliche Steigungen haben. Die Regression für schmerzhafte Reize hat in diesem Modell die größere Steigung, was bedeutet, dass oberhalb der Schmerzschwelle eine größere Empfindlichkeit für Reizunterschiede herrscht (Abb. 9).

Zahlreiche Studien haben belegt, dass die Exponenten der Stevens-Funktion leider auch gegenüber methodischen Einflüssen sensibel sind (vgl. z.B. LAUTENBACHER ET AL., 1992). So spielen die Wahl des Skalierungsverfahrens (z.B. PRICE, BUSH, LONG UND HARKINS, 1994), die Verwendung einer Schwellenkorrektur (s.o.), die Approximation der Stevens-Funktion und andere Faktoren eine wichtige Rolle.

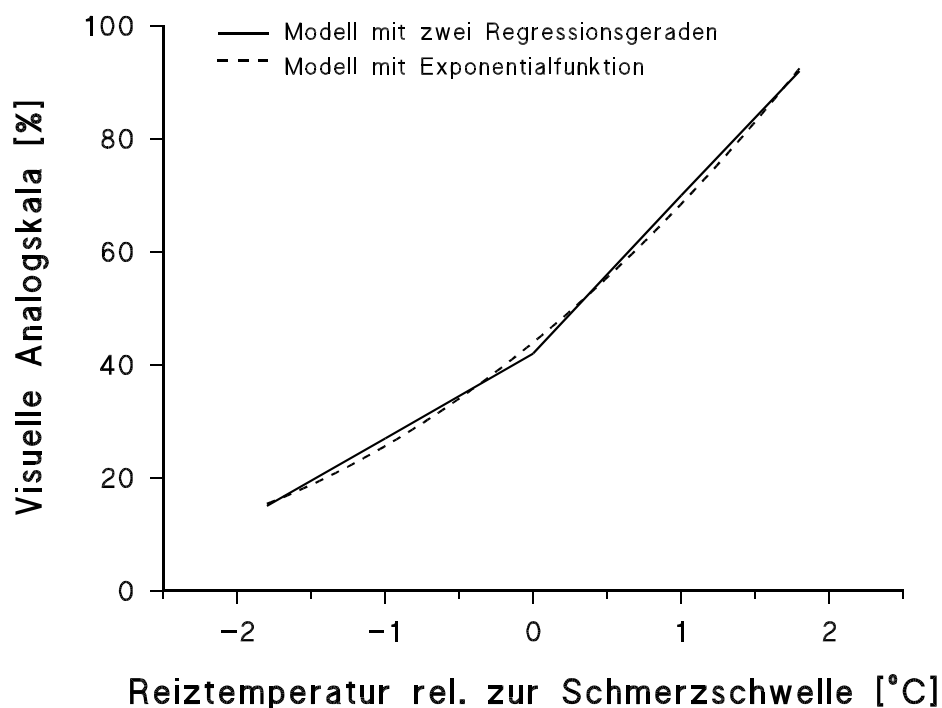


Abb. 9: Reiz-Reaktionsfunktionen für phasische Kontakthitzereize (Verändert nach LAUTENBACHER, MÖLTNER UND STRIAN, 1992. Mit freundlicher Genehmigung der Autoren.).

Verfahren der absoluten Größenschätzung

Als zuverlässige Messinstrumente der subjektiven Reizgröße haben sich in der Psychophysik und neuerdings auch in der experimentellen und klinischen Schmerzforschung, Verfahren der absoluten Größenschätzung bewährt. Die einfachste und wahrscheinlich auch die zuverlässigste Form dieser direkten Messmethoden ist die *visuelle Analogskala* (PRICE ET AL., 1983, 1987). Eine solche Skala besteht üblicherweise aus einem waagrechten oder senkrechten Strich von optimal 10-15 cm Länge (SEYMOUR ET AL., 1985), der normalerweise den gesamten Bereich der subjektiven Reizgröße repräsentieren soll. Um dies zu verdeutlichen, können die Endpunkte der Skala mit verbalen Ankern versehen werden, die im Falle der Schmerzmessung beispielsweise “Kein Schmerz” bzw. “Stärkster vorstellbarer Schmerz” lauten können. Der Proband markiert seine Einschätzung der Schmerzintensität auf diesem Kontinuum durch einen Strich, dessen Abstand zur “Nullmarke” als Messwert erhoben wird. Die Nähe der visuellen Analogskala zum Linienherstellungsverfahren (STEVENS, 1975) zeigt sich in der Ähnlichkeit der psychometrischen Funktionen der beiden Verfahren (PRICE, MCGRATH, RAFII UND BUCKINGHAM, 1983). Die visuelle Analogskala wird deshalb auch als ein Spezialfall des *Intermodalitätenvergleichs* (engl. “cross-modality-matching”) betrachtet, bei dem die subjektive

Empfindungsstärke eines Reizes in eine physikalische Reizgröße übersetzt wird (GRACELY, 1979). Ein Beispiel aus der experimentellen und klinischen Schmerzmessung ist die Übersetzung subjektiver Schmerzstärke in muskuläre Anspannung der Hand, die mit einem Dynamometer (Kraftmesser) gemessen wird. Für bestimmte Formen solcher Intermodalitätenvergleiche ist als Eigenschaft der Skalierung das Verhältnisskalenniveau bekannt (z.B. MARKS, 1974; STEVENS, 1975; GRACELY, 1979), weshalb auch für Verfahren der absoluten Größenschätzung diese Skaleneigenschaft angenommen wurde. Für die klinische und experimentelle Schmerzmessung spielt das Verhältnisskalenniveau der verwendeten Größenschätzungen eine wichtige Rolle, da dies eine Voraussetzung für die Vergleichbarkeit absoluter Schmerzniveaus ist sowie für die Angabe prozentualer Veränderungen subjektiver Schmerzeinschätzung. Für die visuelle Analogskala konnte bisher mehrfach gezeigt werden, dass dieses Verfahren zuverlässige und konsistente Beurteilungen klinischer und experimenteller Schmerzen auf Verhältnisskalenniveau erlaubt (PRICE ET AL., 1983; PRICE & HARKINS, 1987; PRICE, HARKINS UND BAKER, 1987; PRICE, BUSH, LONG UND HARKINS, 1994). Numerische oder kategoriale Schätzskalen erreichen dieses Skalenniveau im allgemeinen nicht und sind darüber hinaus anfällig für eine Reihe methodischer Artefakte (vgl. z.B. SEYMOUR ET AL., 1985; PRICE, 1988; PRICE ET AL., 1994).

Die VAS unterliegt jedoch ebenfalls verschiedenen Einschränkungen, die in der praktischen Anwendung zu beachten sind. Die Messung enthält außer der Schmerzwahrnehmung der Probanden noch Aspekte der visuellen Genauigkeit und des Abstraktionsvermögens, die vor allem bei älteren Probanden (KREMER ET AL., 1981) und Patienten (VON GABLENZ, 1988) wirksam werden sollen. Weiterhin hat die Wahl der verbalen Anker einen Einfluss auf die Verteilung der Werte über die Skala (SEYMOUR ET AL. 1985), ebenso wie die Verwendung geschlossener Skalen, die leicht Deckeneffekte (engl. *“ceiling effects”*) produzieren (DUNCAN, BUSHNELL UND LAVIGNE, 1989). Schließlich sind VAS eindimensionale Schmerzmaße, die wahrscheinlich verschiedene Aspekte der Schmerzwahrnehmung in einem Globalmaß integrieren.

Allerdings wurde schon mehrfach gezeigt, dass durch geschickte Instruktionen auch *mehrdimensionale Schmerzmessung mit VAS* möglich ist (PRICE, HARKINS UND BAKER 1987; PRICE & HARKINS, 1987). Die bekannte Version sensorischer und affektiver VAS von PRICE ET AL. (1987) instruiert die beiden Skalen anhand eines Beispiels, bei dem die sensorische Einschätzung von Schmerz mit der Lautstärke eines Musikstücks im Radio verglichen wird und die affektive Beurteilung von Schmerz mit der emotionalen Beteiligung des Zuhörers, die ausdrückt, ob ihm das Stück gefällt oder nicht (PRICE & HARKINS, 1987). Die differentielle Validität der Skalen konnte für verschiedene Formen klinischer Schmerzen ebenso gezeigt werden, wie für experimentelle Schmerzen (PRICE ET AL., 1987; PRICE & HARKINS,

1987; PRICE, MCGRATH, RAFII UND BUCKINGHAM, 1983). Zu den Beurteilungen experimenteller Hitzeschmerzreize ist noch anzumerken, dass die Steilheit der Reiz-Reaktionsfunktionen mit affektiven VAS im allgemeinen größer ist als bei Funktionen, die auf sensorischen VAS basieren (PRICE ET AL. 1983). Die Exponenten für sensorische VAS lagen bei 2.1 und für affektive VAS bei 3.8, wenn sie nach dem üblichen Vorgehen von PRICE ET AL. (1987, 1994) ermittelt wurden (vgl. "Null-Lagekorrektur" weiter oben).

Für wenigstes ein weiteres Verfahren absoluter Größenschätzung, dem *Kategorienunterteilungsverfahren* (HELLER, 1985) sind ähnlich gute Skalierungseigenschaften bekannt wie bei der visuellen Analogskala (GÖBEL, HELLER, NOWAK UND WESTPHAL, 1988; ELLERMEIER, WESTPHAL UND HEIDENFELDER, 1991). In der Anpassung des Verfahrens zur Schmerzmessung (GÖBEL, 1986) wird in einem sequentiellen Verfahren zuerst eine von fünf Grobkategorien der Schmerzintensität ausgewählt, die auf einer Skala mit Dekaden von 0-50 angeordnet sind und zusätzlich mit verbalen Schmerzkategorien gekennzeichnet sind (vgl. 5.2.). In einem zweiten Schritt wird dann innerhalb der gewählten Kategorie mit einer fein gestuften numerischen Ratingskala (0-10) eine weitere Unterteilung vorgenommen.

Das Verfahren stellt eine Kombination aus Kategorialelskala und Größenschätzverfahren dar und soll die Vorteile beider Verfahren im Sinne absoluter Wahrnehmungsurteile kombinieren (HELLER, 1985). Die Einschränkung der Antwortmöglichkeiten und das Bezugssystem der verbalen Deskriptoren sollen den Probanden die Einschätzung erleichtern, vor allem im Vergleich zu konventionellen Größenschätzverfahren, die das Kontinuum der Messung mangels verbaler Deskriptoren oftmals nicht genau definieren und den Probanden über den Skalengebrauch im Unklaren lassen (GÖBEL ET AL., 1988).

Das Verfahren der Kategorienunterteilung hat eine sehr gute Wiederholungsreliabilität sowie die Eigenschaft, Änderungen der absoluten Reizniveaus zwischen zwei Reizserien abzubilden. Dabei ist die Kategorienunterteilung empfindlicher als konventionelle Größenschätzungen gegenüber interindividuell unterschiedlichen Reizniveaus (ELLERMEIER ET AL., 1991). Das Verfahren ist deshalb und aus den o.g. Gründen in der experimentellen und klinischen Schmerzmessung als Alternative zur visuellen Analogskala ernsthaft in Betracht zu ziehen.

“Triangulation” klinischer und experimenteller Schmerzen

Bei der Anwendung der diskutierten Größenschätzverfahren in der Beurteilung klinischer Schmerzen besteht jedoch nach wie vor das Problem der Unbestimmtheit des Schmerzreizes bzw. der Vergleichbarkeit experimenteller und klinischer Schmerzen. Wenn ein Patient konsistente und zuverlässige Einschätzungen experimenteller Hitzereize mit Hilfe einer visuellen Analogskala abgibt, bedeutet dies nicht gleichzeitig, dass die Einschätzungen seines klinischen Schmerzes auf dieser Skala dieselben Gütekriterien erfüllen. Ein solcher Nachweis ist mangels genauer Definition des (klinischen) Reizes schwierig. Immerhin kann die konsistente Benutzung der Skalen für klinische und experimentelle Schmerzen mit Hilfe so genannter *Triangulationsverfahren* überprüft werden (PRICE, 1988; GRACEY, 1989). Dabei werden die Größenschätzungen experimenteller und klinischer Schmerzen durch ein Herstellungsverfahren ergänzt, bei dem der Patient im Sinne eines Intermodalitätenvergleichs seine klinische Schmerzempfindung als experimentellen Schmerzreiz herstellt (engl. “match”). Diese drei Urteile der Schmerzwahrnehmung definieren nun ein Bezugssystem, welches Aussagen erlaubt über Qualität und Konsistenz der Anwendung von Größenschätzskalen auf experimentelle und klinische Schmerzen und über die subjektive Vergleichbarkeit klinischer und experimenteller Schmerzreize (Abb. 10 a). Im Koordinatensystem der Reiz-Reaktionsfunktion experimenteller Schmerzen definieren Herstellungsverfahren und Einschätzung klinischer Schmerzen einen “klinischen Schmerzpunkt” (engl. “clinical pain point”), dessen Nähe bzw. Abweichung von der Stevens-Funktion eine Beurteilung von Performanz und Konsistenz der subjektiven Schmerzurteile erlaubt (GRACEY, 1989; Abb. 10 b).

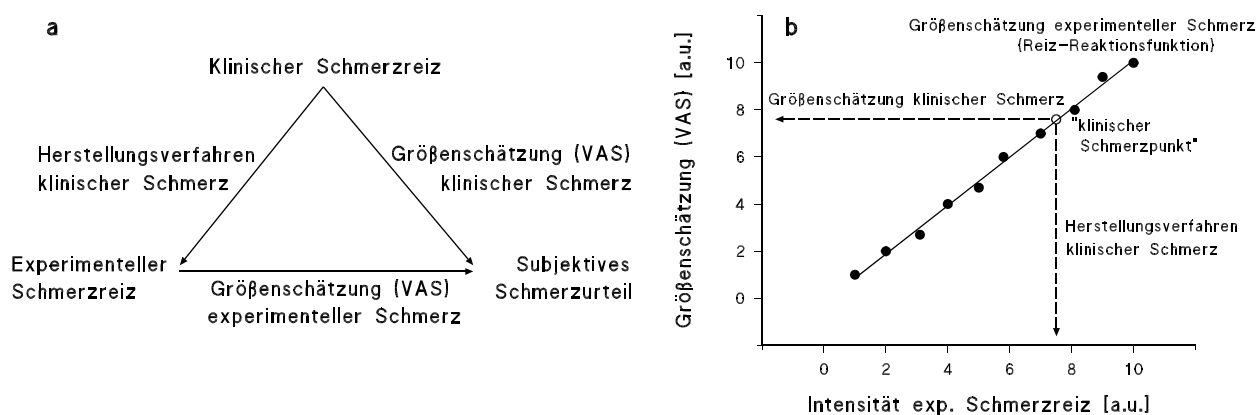


Abb. 10: a) Triangulation experimenteller und klinischer Schmerzen.
b) "Matching" experimenteller und klinischer Schmerzen.

Mehrdimensionale Schmerzmessung

Verschiedene mehrdimensionale Verfahren zur Schmerzmessung beruhen auf der *Auswahl von Wörtern der Schmerzsprache*, so beispielsweise die "*Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste*" (HSAL; HOPPE, 1985, 1991) und der "*McGill Pain Questionnaire*" (MPQ; MELZACK, 1975). Worte, die Schmerz beschreiben, enthalten vielfältige Informationen zu räumlichen und zeitlichen Aspekten des Schmerzreizes sowie zu Qualität und Intensität der Schmerzen. Verschiedene konnotative Bedeutungen schmerzbezogener Worte können über Valenz, Potenz und Dynamik der Schmerzen informieren (MELZACK, 1975). Wenn solche Informationen über Schmerz individuell in gleicher oder ähnlicher Weise in Sprache "übersetzt" werden, dann ist es möglich, standardisierte Messverfahren für bestimmte Schmerzdimensionen auf Basis der Schmerzsprache zu entwickeln. MELZACK UND TORGERSON (1971) untersuchten anhand einer lexikalischen Sammlung von 102 schmerzbezogener Adjektive, ob diese Voraussetzung zutrifft. Die Worte wurden nach vorgegebenen inhaltlichen Kriterien sortiert und konnten schließlich nach einer Auswahl zu drei relativ homogenen Hauptkategorien mit insgesamt 20 Untergruppen zusammengefasst werden, wobei die Charakterisierung der Hauptkategorien dem mehrdimensionalen Schmerzmodell von MELZACK (1975) entspricht. Eine Kategorie sensorisch orientierter Schmerzbezeichnungen enthielt Worte, die räumliche und zeitliche Ausdehnung des Reizes sowie Intensität von Druck und Temperatur bezeichneten. Die zweite Kategorie vermittelte eher affektive Qualitäten von Schmerz, seine Aversivität, Angst und Erregung, motivationale Tendenzen und autonome Reaktionen. Die dritte, evaluativ genannte Klasse, enthielt Bezeichnungen, die Schmerzintensität mit bewertenden Funktionen der aktuellen Wichtigkeit oder

Dringlichkeit verbindet. Neben dieser inhaltlichen Zuordnung nahmen verschiedene Personengruppen intensitätsbezogene Einschätzungen der Worte vor, so dass die Worte nach solchen Beurteilungen sortiert werden konnten.

Das Ergebnis der inhaltlichen und Intensitätsbezogenen Sortierung der Worte zeigt nach Ansicht der Autoren ein hohes Maß interindividueller Übereinstimmung bei Zuordnung und Intensitätskodierung. Schmerzäußerungen werden demnach in der sozialen Entwicklung so eingeübt und reguliert, dass ein hohes Maß an Konformität bei der Mitteilung bestimmter Schmerz Aspekte erreicht wird. Das Ergebnis dieser Studie wurde schließlich im McGill-Pain-Questionnaire umgesetzt, der in Form eines Fragebogens eine Auswahl aus 78 Wörtern der Schmerzsprache in den drei Hauptkategorien (mit 20 Untergruppen) erfordert (MELZACK, 1975). Weitere Adjektive, die manche Patienten bei der Beschreibung ihrer Schmerzen vermissten, wurden in einer weiteren Klasse "Verschiedenes" (engl. "miscellaneous") ergänzt. Ebenso wurden eine fünfstufige Schätzskala zur Größenschätzung des klinischen Schmerzes ("present-pain-index", PPI) und eine Grafik zur Schmerzlokalisation beigefügt (vgl. Anhang III.2.). Die Rangwerte der ausgewählten Worte werden innerhalb der Hauptkategorien zu einem "pain-rating-index" (PRI) addiert und ergeben so Subskalen für die sensorisch-diskriminative, autonom-affektive und evaluative Schmerzdimension sowie für die Restgruppe. Zusätzlich werden als weitere quantitative Maße der Schmerzintensität die Anzahl der Worte in den Subskalen bestimmt ("number of words chosen", NWC) sowie ein Summenwert aller Subskalen ("pain-rating-index total", PRI-T).

Zahlreiche Studien, die in der Folgezeit mit dem MPQ durchgeführt wurden, belegten die interne Konsistenz des MPQ (MELZACK, 1975; GRAHAM ET AL., 1980), diskriminante Validität (z.B. DUBUISSON & MELZACK, 1976; READING, 1982; COHEN & TATE, 1989) sowie seine Konstruktvalidität, die vor allem in faktorenanalytischen Studien untersucht wurde (LEAVITT, GARRON, WHISLER UND SHEINKOP, 1978; READING, 1979; MCCREARY, TURNER UND DAWSON, 1981; BYRNE, TROY, BRADLEY, MARCHISELLO, GEISINGER, VAN DER KREIDE UND PRIETO 1982; PRIETO & GEISINGER, 1983). Dabei konnten die sensorische und die affektive Dimension in der Faktorenstruktur immer wieder bestätigt werden, während evaluative und "gemischte" Gruppe umstritten blieben. Die diskriminante Validität des MPQ zeigte sich bei der Unterscheidung von Patientengruppen (DUBUISSON & MELZACK, 1976; COHEN & TATE, 1989) und bei der Differenzierung chronischer von akuten Schmerzen. Akuter Schmerz wurde vorwiegend durch Adjektive der sensorischen Subskala charakterisiert und chronischer Schmerz eher durch die Auswahl von Wörtern der affektiven Skala (READING, 1982).

Verschiedene experimentelle Schmerzreizmodalitäten können durch die MPQ-Subskalen differenziert werden (KLEPAC, DOWLING UND HAUGE, 1981), besonders auch phasische und tonische Reizmodelle (CHEN & TREEDE, 1985). In der Studie

von CHEN & TREEDE (1985) werden Beurteilungen von tonischem Ischämieschmerz ("Manschettentest"; s.u.) und von phasischen Elektroreizen auf der Basis des MPQ verglichen. Die tonische Reizung erhöhte die affektiven, evaluativen und gemischten Schmerzanteile, jedoch nicht die sensorischen Anteile. Dies belegt die unterschiedliche sensorische Qualität der beiden Reizmodelle und spricht für größere affektive Schmerzanteile bei tonischen Reizmodellen. Diese Ergebnisse sind weiterhin konform mit dem Modell unterschiedlicher Schmerzverarbeitungsprozesse für phasische und tonische Reize (vgl. 2.1.).

Trotz einiger Kritik, die sich vor allem auf sprachliche Probleme (KLEPAC, DOWLING, ROKKE, DODGE UND SCHAFER, 1981) und die Art der Skalenkonstruktion bezieht (z.B. READING, EVERITT & SLEDMERE, 1982), hat der MPQ vor allem im Bereich der klinischen Schmerzmessung weite Verbreitung gefunden. Eine Reihe von Vergleichsdaten der MPQ-Skalen für experimentelle und klinische Schmerzen liegen derzeit vor (z.B. CHEN & TREEDE, 1985; CHEN, DWORKIN, HAUG UND GEHRIG, 1989 u.a.). Der MPQ wurde in mehrere Sprachen übersetzt und liegt auch in verschiedenen deutschen Übersetzungen vor (KISS, MÜLLER UND ABEL, 1987; RADVILA, ADLER, GALEAZZI UND VORKAUF 1987; STEIN & MENDL, 1988). Die als "*Müncher Schmerzwortskala*" bekannte Version des MPQ von STEIN & MENDL (1988) liefert jedoch die bestmöglichen Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit der Subskalen mit der Originalversion, weil die Autoren eine aufwendige Paralleltestkonstruktion vornahmen, welche die interne faktorielle Struktur des MPQ weitgehend repliziert. Ebenso entsprechen die Wortgruppierungen, Anzahl der Worte pro Gruppe und Rangpositionen der Worte, weitgehend dem MPQ.

Experimentelle Reizmethoden

Die experimentellen Reizmethoden in der Schmerzforschung umfassen das ganze Spektrum von Reizen, die Nozizeptoren erregen können, also mechanische, thermische, chemische und elektrische Reize. Die Anforderungen an solche Reize wurden bereits früh von HARDY ET AL. (1940) formuliert. Demnach sollten experimentelle Schmerzreize ...

- a) ... messbar sein und potentiell noxische Qualität besitzen
- b) ... bei gleichen Bedingungen reproduzierbare Ergebnisse liefern
- c) ... in der Intensität kontrollierbar sein
- d) ... gut unterscheidbar sein, was einen möglichst großen Bereich impliziert
- e) ... keine Gewebsschädigungen bewirken und bei hoher Intensität ungefährlich sein
- f) ... bequem und ökonomisch anwendbar sein
- g) ... durch schmerzhaft Reizqualitäten eindeutig gekennzeichnet sein.

Elektrische Reize, die an der Zahnpulpa oder in den oberen Hautschichten appliziert werden, eignen sich zwar zur Erzeugung der “dumpf-bohrenden” und bedrohlich wirkenden Schmerzqualitäten, die durch C-Fasern vermittelt wird, jedoch ist ihre Anwendung aus mehreren Gründen umstritten (z.B. HARRIS & ROLLMAN, 1983). Elektrische Reize sind zum einen für kleine Nervenfasern kein adäquater Reiz, zum anderen werden weitere myelinisierte Fasergruppen miterregt, die einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben können. Weiterhin ist bei elektrischen Reizen der Intensitätsbereich, in dem der Übergang von nicht-schmerzhaften Reizen zu schmerzhaften Reizen stattfindet (engl. “pre-pain range”) im Vergleich zu anderen Reizmethoden relativ schmal (PRICE, 1988). Dies erhöht zwar Konsistenz und Zuverlässigkeit von Schwellenbestimmungen (s.o.), ist jedoch in Studien von Nachteil, in denen gerade dieser Übergangsbereich untersucht werden soll (vgl. 2.5.3.).

Nach den oben genannten Kriterien sind auch solche Reizmethoden ungeeignet, deren Reize nicht genau messbar, nicht ohne weiteres wiederholbar und nicht variierbar sind. Dies betrifft vor allem die bekannten tonischen Reizmodelle des *Eiswassertests* (engl. “cold pressor test”, CPT) und des *Manschettentests* (engl. “submaximal-effort-tourniquet-test”, SETT) sowie *chemische Reizmethoden*, die auf der einmaligen Applikation algetischer Substanzen auf der Haut beruhen.

Beim *Eiswassertest* (HINES & BROWN, 1936) wird eine Hand oder ein Fuß in 4°C kaltes Wasser getaucht, wobei ein Rührwerk gleichmäßige Temperaturen sichert und gleichzeitig laminare Aufwärmung um die eingetauchte Hand vermeidet. Als Schmerzmaße werden die Zeiten bis zur subjektiven Schmerzschwelle oder bis zum Herausziehen der Hand (Toleranzschwelle) gemessen. Normalerweise ist die Toleranz nach 3-5 Minuten erreicht.

Der *Manschettentest* (SMITH, EGBERT, MARKOWITZ, MOSTELLER UND BEECHER, 1966) beruht auf einem durch Minderdurchblutung verursachten (ischämischen) Muskelschmerz, der durch eine um den Oberarm aufgepumpte Blutdruckmanschette erzeugt wird. Bei aufgepumpter Manschette werden mit einem Handdynamometer bis zu 20 Anspannungen der Muskulatur durchgeführt, was nach kurzer Zeit zu einem tiefen, dumpf-bohrenden Schmerz führt.

Obwohl CPT und SETT eher als phasische Reizmodelle zur Abbildung der Merkmale klinischer Schmerzen geeignet sein sollten und darüber hinaus vor allem im Nachweis von Analgesie-Effekten ihre Validität bewiesen haben, sind sie aufgrund der genannten methodischen Einschränkungen und wegen geringer Zuverlässigkeit kaum für den Aufbau eines experimentellen Schmerzmodells geeignet (WOLFF, 1986). Als Toleranzmaße repräsentieren CPT und SETT außerdem nur einen geringen Ausschnitt der Schmerzwahrnehmung, wobei Toleranzschwellen zusätzlich gegenüber einer Reihe von psychosozialen und motivationalen Einflüssen anfällig sind (PRICE, 1988). Als geeignete Reizmethoden für die Erzeugung experimenteller Schmerzreize kommen deshalb in den meisten Fällen nur mechanische oder thermi-

sche Reizmethoden in Frage.

Mechanische Reize werden mit einer Art Zange zum Quetschen einer Hautfalte erzeugt oder mit einem mechanischen Stempel, der Stöße oder Vibrationen auf die Haut überträgt. Bei entsprechender Konstruktion des Reizgeräts können phasische und tonische Schmerzreize mit dieser Methodik appliziert werden (z.B. ANTON, KREH, REEH UND HANDWERKER, 1984). Nachteilig an dieser Methodik ist jedoch, dass Fasergruppen gereizt werden, die normalerweise keine nozizeptive Information übertragen, beispielsweise A β -Fasern oder mechanosensible A δ -Fasern.

Thermische Reize werden entweder mit Kontaktreizverfahren (Marstock-Thermoden) oder mit Strahlungsreizung (Hochleistungslampen oder Laser) auf der Haut appliziert. Hitzeschmerz scheint überwiegend die für die Schmerzwahrnehmung relevanten C-Fasern zu aktivieren (vgl. 2.1.), ein wünschenswerter Effekt, der durch die Wahl des Reizortes noch maximiert werden kann. An der unbehaarten Haut des Daumenballens (Thenar¹) erzeugen Hitzereize vorwiegend eine Empfindung zweiten Schmerzes, mit nur geringem oder keinem Anteil ersten Schmerzes (CAMPBELL & LAMOTTE, 1983; PRICE, MAO, FRENK UND MAYER, 1994). Strahlungsreizung, beispielsweise mit CO₂-Lasern, soll die Selektivität der Reizung für C-Fasern noch verbessern, da hier durch die berührungsfreie Reizung die Erregung niederschwelliger Mechanorezeptoren entfällt. Hitzeschmerzreize erfüllen zudem alle genannten Kriterien für experimentelle Reizmethoden (s.o.) und können darüber hinaus in phasischen und tonischen Reizmodellen gleichermaßen angewendet werden. In der vorliegenden Studie wird aus diesen Gründen das thermische Kontaktreizverfahren auf Basis einer Thermode (Peltier-Element) als experimentelles Schmerzmodell bevorzugt.

¹Die Nozizeptoren am Thenar zeichnen sich durch spezifische Besonderheiten aus, die diesen Reizort von anderen Hautarealen unterscheiden. So ist die Dichte cutaner Nozizeptoren an der Hand vergleichsweise groß, was vermutlich die Diskriminationsleistung für feine Reizunterschiede verbessert. Weiterhin erzeugen schmerzhafte Hitzereize am Thenar vorwiegend eine Empfindung zweiten Schmerzes, mit nur geringen oder gar keinen Anteilen ersten Schmerzes (CAMPBELL & LAMOTTE, 1983; PRICE, MAO, FRENK & MAYER, 1994). Dies bedeutet, dass der Einfluß der von A δ -Fasern innervierten hitzeempfindlichen Nozizeptoren an diesem Reizort gering ist und der Einfluß von C-Fasern vergleichsweise groß. Ob dies an einer unterschiedlichen Rezeptorendichte von A δ - und C-Fasern liegt oder an einem Ungleichgewicht des zentralen Einflusses beider Fasergruppen, ist ungeklärt. Ein dritter Aspekt ist die Lage des Thenar im Bereich der unbehaarten Haut, deren C-Fasern ein anderes Sensitivierungsverhalten aufweisen, als die C-Fasern in behaarter Haut. Demnach zeigen C-Fasern der unbehaarten Haut unter Reizbedingungen, die zur Auslösung von Hyperalgesie geeignet sind, keine Sensitivierung (vgl. 2.3.1).

2.5.2. Phasische und tonische Reizmodelle

Die mangelhafte klinische Validität klassisch-psychophysikalischer Schwellenkonzepte wurde neben den bereits diskutierten methodischen Schwierigkeiten (vgl. 2.5.1.) auf eine Reihe weiterer Ursachen zurückgeführt. So wurde argumentiert ...

- a) ... die methodischen Ansätze in der Schwellenmessung seien inkonsistent (SVENSSON, BJERRING, ARENDT-NIELSEN UND KAABER, 1993)
- b) ... Schwere und Zeitdauer klinischer Schmerzen können nicht durch phasische Reizmodelle abgebildet werden (SMITH, EGBERT, MARKOWITZ, MOSTELLER UND BEECHER, 1966).
- c) ... experimentelle und klinische Schmerzen seien zeitlich “disparat”; während klinische Schmerzen lange Zeiträume abdecken, repräsentieren experimentelle Schmerzen momentane Zustände (BEECHER, 1953; LAUTENBACHER, ROLLMAN, MCCAIN, 1994)
- d) ... jede Reizmodalität und jedes Reizmodell aktivieren sensorische und affektive Dimensionen der Schmerzwahrnehmung unterschiedlich und bewirken so eine große Variabilität der verschiedenen Schwellen (RAINVILLE, FEINE, BUSHNELL UND DUNCAN, 1992)
- e) ... Schmerzschwellen repräsentieren nur einen kleinen Ausschnitt der Schmerzwahrnehmung, der klinisch wenig relevant ist, weil er im unteren Intensitätsbereich klinischer Schmerzen liegt (PRICE, 1988).
- f) ... die Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize ist unterschiedlich, weshalb phasische und tonische Reizmodelle unterschiedliche Schmerzverarbeitungsmechanismen aktivieren (vgl. die Studien von MELZACK und Mitarbeitern; 2.1.).

Der Kern dieser Beurteilungen bezieht sich im wesentlichen auf zeitliche und intensitätsbezogene Aspekte des Reizmodells klassischer Schmerzschwellen sowie auf eine unterschiedliche Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize. Schmerzschwellen auf der Basis phasischer Reizmodelle besitzen demnach nur geringe klinische Validität, weil kurze Reize geringer Intensität nicht dazu geeignet sind, spezifische Schmerzverarbeitungsprozesse klinischer Schmerzen abzubilden. Diese Aussage wird nur plausibel durch die Annahme, dass die Schmerzverarbeitung phasischer Reize eher dem Akutschmerz entspricht und die Schmerzverarbeitung tonischer Reize eher dem klinischen Schmerz. Obwohl diese Hypothese durch die zeitlichen Bezüge der experimentellen und klinischen Schmerzreize eine gewisse “face-validity” besitzt, ist dies im wesentlichen eine empirische Frage, die bisher ungeklärt ist. Der erste Schritt in Richtung einer Überprüfung dieser Hypothese wäre die konsequente *Entwicklung und Ausarbeitung tonischer Reizmodelle* gewesen,

welche die Kriterien experimenteller Reizmodelle in der Schmerzmessung erfüllen können (vgl. 2.5.1. "Reizmethoden"). Sieht man von den Toleranzmethoden des Kaltwassertests (CPT) und des Manschettentests (SETT) einmal ab, sind tonische Reizmodelle in der experimentellen Schmerzmessung erstaunlicherweise eher anekdotisch geblieben (z.B. ANTON, KREH, REEH UND HANDWERKER, 1984; SEVERIN, LEHMAN UND STRIAN, 1985; LAUTENBACHER, GALFE, HÖLZL UND STRIAN, 1989). Bisher liegt kein ausgearbeitetes tonisches Reizmodell vor, das die o.g. Kriterien erfüllt und damit für die klinische Schmerzmessung geeignet wäre. Toleranzmethoden sind ungeeignet, weil die Reize nicht genau kalibriert werden können, weil sie nicht einfach wiederholbar und weil sie nicht zuverlässig reproduzierbare Ergebnisse liefern (PRICE, 1988).

Die Toleranzmethoden lieferten allerdings wichtige Belege für unterschiedliche Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize. Diese Reizmethoden waren eher geeignet, die Wirkung zentral wirkender Analgetika (Opiate) abzubilden als phasische Reizmodelle, was auf unterschiedliche Mechanismen der Schmerzhemmung hinweist (z.B. SMITH ET AL. 1966; PRICE, 1988; vgl. auch 2.1). Weiterhin konnte die unterschiedliche Aktivierung sensorischer und affektiver Anteile der Schmerzwahrnehmung durch phasische und tonische Reizmodelle gezeigt werden (RAINVILLE, FEINE, BUSHNELL UND DUNCAN, 1992). In dieser Studie wurden phasische Kontakthitzereize (5 sec.) und phasische cutane Elektroreize (200 ms) mit den Toleranzmethoden CPT und SETT bei Gesunden verglichen. Die Probanden nahmen Größenschätzungen der Reize auf einer "sensorischen" und auf einer "affektiven" visuellen Analogskala (VAS) vor (Instruktionen nach PRICE & HARKINS, 1987; vgl. 2.5.1.). In den phasischen Modellen wurden verschiedene Reizintensitäten beurteilt, während in den tonischen Modellen Einschätzungen in regelmäßigen Zeitabständen abgegeben wurden. Die Einschätzungen ergeben monoton steigende Reiz-Reaktionsfunktionen, die außer beim CPT durch lineare Funktionen beschrieben werden können. Während bei den phasischen Reizmodellen die affektiven Einschätzungen immer geringer sind als die sensorischen, existiert dieser Unterschied bei den tonischen Modellen nicht. Kontakthitzereize werden auf der sensorischen VAS mit am intensivsten eingeschätzt, wobei diese Reize gleichzeitig in der affektiven VAS als am wenigsten unangenehm eingestuft werden. Phasische Reize werden also scheinbar weniger unangenehm eingeschätzt als tonische Reize, wobei einschränkend zu bemerken ist, dass der Effekt der Reizdauer in dieser Studie nicht systematisch untersucht wurde. Die Autoren bemerken, dass eine Untersuchung phasischer und tonischer Reize innerhalb derselben Modalität notwendig wäre, um den Einfluss der Reizdauer zu klären, dass solche Studien aber derzeit nicht vorliegen (RAINVILLE ET AL., 1992).

Phasische und tonische Schmerzschwellen

In der Literatur konnte nur ein brauchbarer Ansatz eines tonischen Reizmodells gefunden werden, das nicht mit den Nachteilen der Toleranzmethoden behaftet wäre und welches phasische und tonische Reize innerhalb einer Modalität anwenden kann. In verschiedenen Arbeiten derselben Arbeitsgruppe werden Schmerzschwellen auf der Basis tonischer Hitzereize mit Kontaktverfahren realisiert und teilweise im Zusammenhang mit phasischen Schwellen untersucht.

Tonische Schmerzschwellen werden in der Studie von LEHMANN (1987) folgendermaßen operationalisiert: Der Proband stellt selbst eine "eben schmerzhaft" Temperatur an der Thermode ein und nach 30 Sekunden tonischer Reizung mit konstanter Temperatur nimmt er eine erneute Justierung auf diesen Empfindungspunkt vor. Diese Nachjustierung wird als tonisches Schwellenmaß betrachtet. Phasische Schmerzschwellen werden mittels eines Grenzverfahrens mit gleichmäßig ansteigenden Reizen gemessen, wobei der Proband den Reiz bei Erreichen der Schmerzschwelle abbricht. Die Beziehung phasischer und tonischer Schwellen lässt sich sehr gut durch eine lineare Beziehung beschreiben, wobei die tonischen Schwellen immer eine um 1°-3°C geringere Intensität haben, als die phasischen Schwellen. Nach dieser Studie empfinden Gesunde tonische Reize schmerzhafter als phasische Reize.

Die bereits zitierte Studie von LAUTENBACHER, GALFE, HÖLZL UND STRIAN (1989) verwendet dieselbe Operationalisierung der tonischen Schwelle, während die phasische Schmerzschwelle fortlaufend durch ein Doppeltracking bestimmt wird (vgl. 2.5.1.). Beide Schwellen werden über einen relativ langen Zeitverlauf beobachtet (ca. 1 h), in dem keine signifikante Veränderung der Schwellen auftritt. Auch hier sind die tonischen Schwellen etwas kleiner als die mit phasischen Reizen gemessene Schwelle. Interessant an dieser Studie ist die Anordnung zur Untersuchung von Langzeitveränderungen der Schmerzwahrnehmung, ein Aspekt, der noch ausführlich behandelt wird (vgl. 2.5.3.).

Eine weitere Studie dieser Arbeitsgruppe untersucht schließlich phasische und tonische Schmerzschwellen bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten mit Schmerzen im unteren Rückenbereich (LAUTENBACHER, GALFE, KARLBAUER, MÖLTNER UND STRIAN, 1990). Die Prozeduren für phasische und tonische Schwellen sind wie bei LEHMANN (1987; s.o.). Zusätzlich werden bei den Patienten Einschätzungen des aktuellen klinischen Schmerzes auf einer visuellen Analogskala erhoben. Gesunde und chronische Schmerzpatienten unterscheiden sich nach dieser Studie weder in phasischen noch in tonischen Schmerzschwellen signifikant; die phasischen Schwellen der Patienten sind lediglich etwas erhöht. Betrachtet man die Korrelation phasischer und tonischer Schwellen in den beiden Gruppen, dann zeigen nur die Gesunden einen signifikanten Zusammenhang, der bei den Patienten nicht vorhanden ist. Weiterhin wurde bei den Patienten ein signifikanter negativer

Zusammenhang zwischen aktuellem klinischem Schmerz und tonischen Schwellen gefunden, nicht jedoch für phasische Schwellen. Der Befund, dass tonische Schwellen bei Patienten im Vergleich zu Gesunden nicht auffällig sind, war unerwartet. Nach den bisherigen Überlegungen zur klinischen Validität von Schwellenmaßen hätten Merkmale einer veränderten Schmerzverarbeitung in den tonischen Schwellen der Patientengruppe sichtbar sein müssen. Möglicherweise ist also die zeitliche Ausdehnung des Reizmodells nicht ausreichend zur Verbesserung des Reizmodells sondern muss durch die Applikation überschwelliger Reizintensitäten ergänzt werden (s.o.). Immerhin scheint eine gegenseitige Beeinflussung aktueller klinischer Schmerzen und experimenteller tonischer Reize vorzuliegen, die selektiv für tonische Reize ist. Nach der Interpretation der Autoren liegt hier ein additiver Effekt vor, bei dem die affektiven Schmerzanteile des experimentellen und des klinischen Schmerzes eine Schwellenabsenkung für tonische Reize bewirken. Diese Interpretation ist nur schlüssig, wenn die Annahmen über die spezifischen und selektiven Verarbeitungsprozesse tonischer Reize und klinischer Schmerzen korrekt sind (s.o.). Eine Erweiterung des hier verwendeten Reizmodells um eindeutig schmerzhafte Reizintensitäten wäre ein wichtiger Schritt zur weiteren Aufklärung dieses Zusammenhangs.

2.5.3. Psychophysikalische Messung der Sensibilisierung

Ein bisher noch nicht diskutierter Mangel der klassischen Schwellenkonzepte, der kaum in der Literatur Erwähnung findet, ist die Beschränkung auf momentane bzw. statische Aspekte der Schmerzverarbeitung. Die neurophysiologischen und psychologischen Chronifizierungsmodelle (vgl. 2.3.) betonen jedoch ausführlich den Aspekt der Veränderung der Schmerzwahrnehmung über die Zeit und besonders die Sensibilisierungsneigung. Die Messung solcher dynamischer Anpassungsprozesse der Schmerzverarbeitung ist naturgemäß eng mit der Entwicklung tonischer Reizmodelle verknüpft, und ähnlich wie bei letzteren liegen erstaunlich wenige experimentelle Arbeiten vor, die solche Veränderungsmaße im subjektiven Empfinden operationalisieren. Obwohl zahlreiche experimentelle Arbeiten Sensibilisierungsprozesse auf neuronaler Ebene beschreiben (vgl. 2.3.1.), wird Sensibilisierung im Schmerzurteil kaum beschrieben. Die vorhandenen Experimente in dieser Richtung waren zunächst durch die Fragestellung motiviert, ob die Schmerzwahrnehmung, wie alle sensorischen Modalitäten, bei wiederholter oder tonischer Reizung adaptiert. Die Sensibilisierungsmechanismen und subjektiven Begleiterscheinungen chronischer Schmerzen legten die Vermutung nahe, dass dies nicht uneingeschränkt stimmen kann. Die Ergebnisse der im Folgenden zitierten Studien sind teilweise widersprüchlich. Ob Gewöhnung oder Sensibilisierung gemessen wird, hängt, wie

die Darstellung zeigen wird, von einer Vielzahl experimenteller Randbedingungen ab.

Sensibilisierungsexperimente mit wiederholten phasischen Reizen

LAMOTTE (1979) beschreibt Effekte des Interstimulus-Intervalls (ISI) von phasischen Hitzereizen von 3 Sekunden Dauer, die mit einer Strahlungsreizquelle auf die behaarte menschliche Haut appliziert werden. Die Reize im Bereich von 40-50°C werden ausgehend von einer konstanten Basistemperatur von 38°C gegeben und der Proband schätzt die Reizintensität anhand einer kategorialen Ratingskala ein. Zwei Versuchsdurchgängen mit unterschiedlichen Interstimulusintervallen (25 sec. und 225 sec.) werden durchgeführt. Die psychometrischen Funktionen für die beiden Versuchsbedingungen unterscheiden sich nicht in der Steilheit, jedoch ist die Funktion unter der Bedingung des kürzeren Interstimulusintervalls in Richtung kleinerer Größenschätzungen parallel verschoben. Dies bedeutet, dass bei kürzeren Interstimulusintervallen die Reizintensität phasischer Hitzereize geringer eingeschätzt wird als bei längeren Interstimulusintervallen; ein Effekt der bei LAMOTTE (1979) *Suppression* genannt wird. LAMOTTE (1979) zieht aus den Studien zur repetitiven Reizung die folgenden Schlussfolgerungen:

a) Die subjektive Schmerzempfindlichkeit und die Reaktionsstärke von polymodalen Nozizeptoren (C-Fasern) hängen nicht nur von der Reizintensität ab sondern auch von vergangenen Reizen.

b) Subjektive Schmerzhaftigkeit bzw. die Reaktionsstärke von Nozizeptoren hängen dabei invers mit Anzahl, Applikationsrate und Intensität voriger Reizungen zusammen, dies bedeutet, dass diese Einflüsse neuronale Suppression und subjektive Gewöhnung bewirken.

Wichtig ist die Erkenntnis, dass die Reizvergangenheit die gegenwärtige und zukünftige Schmerzverarbeitung beeinflusst. Allerdings ist eine Sensibilisierung der Schmerzwahrnehmung mit dieser Anordnung nicht messbar. Möglicherweise können mit diesem Reizmodell Sensibilisierungsprozesse nicht aktiviert werden. Aus den mikroneurografischen Sensitivierungsexperimenten kann geschlossen werden, dass die hier angewendeten Reiztemperaturen zu gering für eine Rezeptor-Sensitivierung sind (vgl. 2.3.1.). Gleichzeitig sind die Interstimulusintervalle zu groß zur Sensitivierung zentraler nozizeptiver Neurone, die erst bei Intervallen kleiner als 3 Sekunden auftritt (vgl. 2.3.1.).

Sensibilisierungsexperimente mit tonischen Hitzereizen

Die ersten Hinweise auf Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bei tonischen Hitzereizen finden sich bereits in einigen älteren experimentellen Studien. Eine in dieser Hinsicht klassische Arbeit von GREENE & HARDY (1962) versuchte mit psychophysikalischen Prozeduren die Frage zu beantworten, ob die Schmerzwahrnehmung bei tonischen Hitzereizen adaptiert oder eher sensitiviert.

In *Experiment 1* der Studie konnte der Proband selbst die Temperatur einer Strahlungsreizquelle kontrollieren und hatte die Aufgabe, während eines Zeitraums von 5-13 min. die Intensität des Reizes konstant nahe der Schmerzschwelle zu halten. Eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung in dieser Zeit sollte in den Regelbewegungen des Probanden sichtbar werden. Der Anstieg der Reiztemperatur von normaler Hauttemperatur auf eine schmerzhaft intensive Intensität dauerte etwa 20-40 Sekunden (Änderungsrate ca. 0.5°C/s). Nach 20 Sekunden durfte der Proband selbst regeln und die Temperatur nahe der Schmerzschwelle halten. Hauttemperatur und Intensität der Strahlungsreizquelle wurden separat erfasst und verliefen weitgehend parallel. Das Regelverhalten aller Probanden war konsistent: Die Intensität der Strahlungsquelle wurde nach der Freigabe der Regelung zunächst deutlich reduziert (bei 0.5-1 Minute) und dann sofort wieder erhöht (bei 1-2 Minuten). Danach folgten bis zur Gesamtreizdauer von 13 Minuten nur noch geringe Regelbewegungen, die aber im Verlauf der tonischen Stimulation ausschließlich zu einer Reduktion der Intensität führten. Diese Reduktion der Reizintensität entspricht einer Sensibilisierung, da eine geringere Temperatur erforderlich war, um den Empfindungseindruck konstant zu halten (Abb. 11).

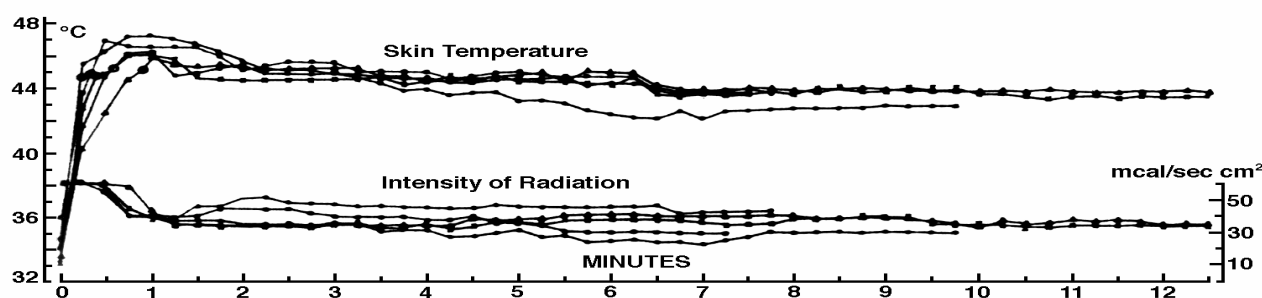


Abb. 11: Verlauf von Hauttemperatur und Strahlungsenergie der Reizquelle bei andauernder Justierung der Schmerzschwelle (Quelle: GREENE & HARDY, 1962. S. 694, Abb. 2. Mit freundlicher Genehmigung der American Physiological Society).

In *Experiment 2* wurde ein zunächst nicht-schmerzhafter tonischer Reiz, während maximal 50 min. Reizdauer konstant gehalten und alle 30 Sekunden eine subjektive Einschätzung der Schmerzhaftigkeit des Reizes erhoben. Die Ergebnisse deuten auch hier eine Empfindungszunahme im Verlauf tonischer Reizung an. Die Empfindungsqualitäten änderten sich von “warm” über “heiß” bis “brennend heiß” und nach etwa 22 Minuten Exposition wurden die ersten, noch punktuellen Urteile “schmerzhaft” abgegeben. Bei zwei Probanden wurde länger als 30 Minuten gereizt; in diesen Fällen konnte dann nach 32 und 37 Minuten ein Übergang zu einer dauerhaften Schmerzempfindung beobachtet werden. Ein wichtiges Ergebnis dieses Experiments ist, dass zunächst nicht schmerzhaft Reize durch die Dauer der Reizung schmerzhaft werden können (Abb. 11; Abb. 12). Die Periode der Reizung, in der die Urteile “heiß” und “schmerzhaft” wechseln, wird von den Autoren im Sinne vasomotorisch bedingter Variationen der Hauttemperatur interpretiert. Die möglichen Effekte einer Hyperalgesie wurden nicht direkt gemessen; außer einer kurzfristigen Allodynie (sekundäre Hyperalgesie) nach der Reizung gab es jedoch bei den meisten Probanden keine Anzeichen von Hyperalgesie. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Schmerzwahrnehmung unter der Bedingung konstanter Reizung nicht adaptiert, und dass bei langfristiger tonischer Reizung mit Temperaturen von 1-2°C unterhalb der Schmerzschwelle eine Absenkung der Schmerzschwelle erfolgt (GREENE & HARDY, 1962).

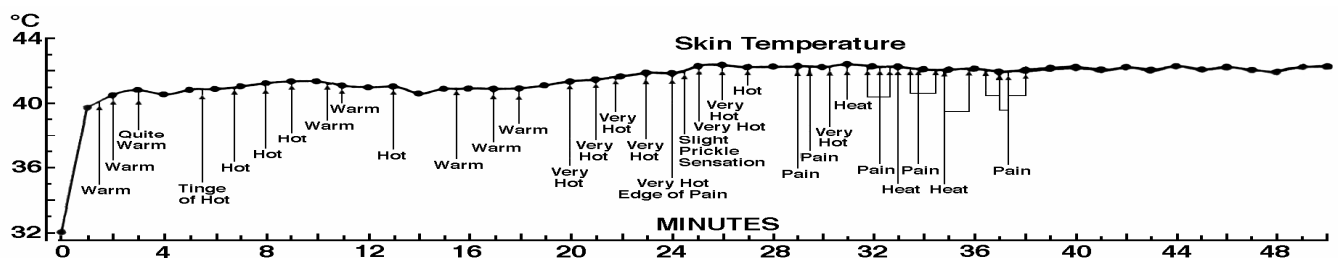


Abb. 12: Hauttemperatur und Empfindungsqualitäten eines Probanden im Verlauf von konstanter Reizung über 50 Minuten (Quelle: GREENE & HARDY, 1962. S. 695, Abb. 4. Mit freundlicher Genehmigung der American Physiological Society).

LAMOTTE (1979) berichtet von einer weiteren Arbeit im tonischen Hitzereizmodell, in der die subjektiven Effekte von “Adaptation und Hyperalgesie” im Verlauf von 5 Minuten langen Reizen untersucht wurden. Mit einer Kontaktthermode wurden Reize im Bereich von 42°C bis 47°C am Unterarm sowie in der unbehaarten Haut der

Handfläche appliziert (Grundtemperatur 38°C). Kontinuierliche Größenschätzungen der subjektiven Reizintensität wurden mit einem Kategorienunterteilungsverfahren erhoben. Dabei erzeugten Reize unterhalb 45°C eine kurze Schmerzempfindung, die dann schnell geringer wurde. Auch Reize von 45°C zeigten nach einer kurzen, initialen Schmerzempfindung diese Adaptation, jedoch wurde der tonische Reiz nach etwa 3 Minuten wieder als schmerzhaft empfunden und blieb es bis zum Ende des Reizes. Bei einer Reizintensität von 47°C stieg die Schmerzhaftigkeit kontinuierlich von Reizbeginn bis zum Ende des Reizes an und zeigte somit eine langsam zunehmende Sensibilisierung (Abb. 13). LAMOTTE (1979) interpretiert diese Daten im Sinne von "Adaptation, die bei tonischen Reizen von 45°C oder größer von einer Hyperalgesie gefolgt oder ersetzt wird". Diese Interpretation der beobachteten Empfindungszunahme nach drei Minuten erscheint zunächst plausibel, da die biochemischen Effekte primärer Hyperalgesie einige Zeit benötigen, um im subjektiven Empfinden wirksam zu werden (vgl. 2.3.1.). In der Darstellung der Reizverläufe ist auch erkennbar, dass eine Sensibilisierung etwa nach 2-3 Minuten beim Reiz von 45°C einsetzt, was dem Zeitfenster der primären Hyperalgesie entsprechen würde. Allerdings kann Hyperalgesie nicht die kontinuierliche Empfindungszunahme erklären, die beim eindeutig schmerzhaften Reiz von 47°C sofort einsetzt. Hier muss ein anderer, kurzfristiger Prozess der Sensibilisierung zugrunde liegen, der möglicherweise nach einiger Zeit von Effekten der Hyperalgesie überlagert wird. Betrachtet man ausschließlich das Zeitfenster vor Eintreten einer möglichen Hyperalgesie (etwa < 3 min.), so kann die folgende Systematik beobachtet werden: Tonische Reizung mit nicht-schmerzhaften Reizen (43°C) bewirkt eine Gewöhnung, Reize nahe der Schmerzschwelle (45°C) zeigen weder eindeutig Gewöhnung noch Sensibilisierung und eindeutig schmerzhaft Reize (47°C) zeigen eine Sensibilisierung, die mit der Reizdauer kontinuierlich zunimmt (Abb. 13). Ein solcher Zusammenhang wurde auch in der klassischen Studie von SEVERIN, LEHMANN UND STRIAN (1985) beobachtet (s.u.).

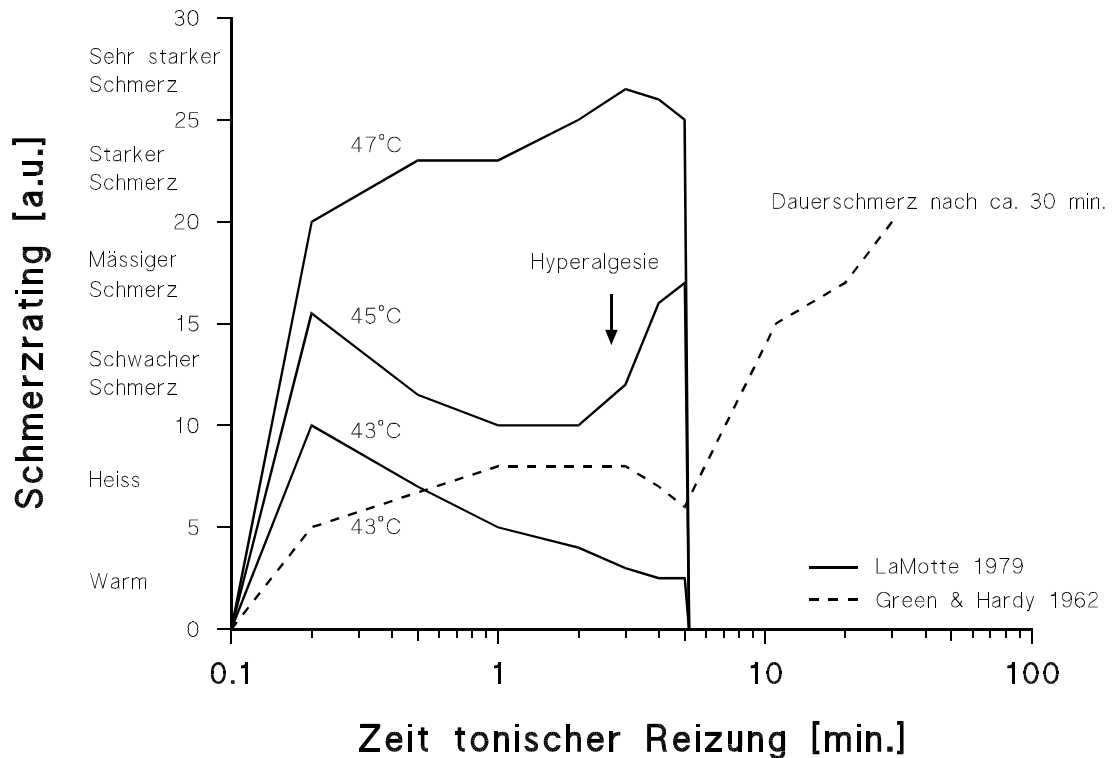


Abb. 13: Schmerzhaftigkeit tonischer Hitzereize im Zeitverlauf (Zusammenfassende Darstellung von Daten aus LAMOTTE, 1979 und GREENE & HARDY, 1962.).

Eine neuere Studie von CERVERO, GILBERT, HAMMOND UND TANNER (1993) verwendet das tonische Hitzereizmodell zur Klärung der zentralen Mechanismen sekundärer Hyperalgesie (vgl. 2.3.1.). Die Studie ist in diesem Zusammenhang interessant, weil hier die Beobachtung aus dem Experiment von GREENE & HARDY (1962), nach der nicht-schmerzhaft Reize mit andauernder Reizung schmerzhaft werden, systematisch untersucht wird und eine plausible Begründung findet. Tonische Hitzereize werden hier beim Menschen ausgehend von 39°C für jeweils 30 Minuten auf der Haut appliziert. Nach dieser Zeit wird die Temperatur um 1°C erhöht und weitere 30 Minuten gereizt, bis die erste Schmerzempfindung auftritt. Meist war dies bei 41°C oder 42°C der Fall. Gemessen wurden nach der Reizung Hitzeschmerzschwellen, mechanische Sensibilität und Entwicklung bzw. Ausprägung der Hautrötung. Die Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der klassischen Studien von HARDY ET AL. (1950) sowie GREENE & HARDY (1962), nach denen an-

fangs nicht schmerzhaft Hitzereize im Verlauf tonischer Reizung schmerzhaft werden. Hitzeschmerzschwellen und die Entwicklung der mechanischen Sensibilität belegen, dass hier eine sekundäre Hyperalgesie infolge geringer Nozizeptor-Erregung vorliegt. Primäre Hyperalgesieeffekte im Sinne lokaler Sensitivierung können nach Ansicht der Autoren zwar nicht vollständig ausgeschlossen werden, sind jedoch bei den applizierten Temperaturen extrem unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist, dass hitzeempfindliche Nozizeptoren bei solchen Temperaturen gering aktiviert werden, und dass diese geringe Aktivität ausreicht, zentrale Sensitivierung niederschwelliger Mechanorezeptoren zu erzeugen. Eine neuere Studie zur Hitzeschmerzschwelle von C-Fasern belegt, dass diese Nozizeptoren durchaus bei geringen Temperaturen ab 37°C aktiviert werden können (TREEDE, MEYER UND CAMPBELL, 1990). Der hier beschriebene Sensibilisierungsmechanismus bei nicht-schmerzhaften Reizen wird allerdings erst nach einiger Zeit wirksam (> 30 Minuten), was ihn im Zeitfenster eindeutig von der bei LAMOTTE (1979) beobachteten “frühen” Sensibilisierungs- und Gewöhnungsphase (< 1 Minute) und der Phase des Einsetzens primärer Hyperalgesie (1-3 Minuten) unterscheidet (Abb. 13). Die Beobachtung von GREENE & HARDY (1962) passt jedoch gut in dieses Zeitfenster, wobei Überlagerungen mit den Effekten primärer Hyperalgesie nicht ausgeschlossen werden können (Abb. 13).

Das Verfahren der “subjektiven Sensitivierung”

SEVERIN, LEHMAN UND STRIAN (1985) beschreiben ein Experiment zur “*subjektiven Sensitivierung beim tonischen Hitzeschmerz*”, in dem Gewöhnungs- und Sensibilisierungseffekte im Verlauf tonischer Reize in einem weiten Bereich um die Schmerzschwelle untersucht werden. Der Zusammenhang physikalischer Reizeigenschaften wie Intensität, Dauer und Anstiegsgeschwindigkeit mit “quantitativen Modulationen der Schmerzerfahrung” wird in dieser Studie systematisch untersucht. Solche Modulationen werden als Adaptation und Sensitivierung bezeichnet, wobei “subjektive Sensitivierung” eine Zunahme der subjektiven Empfindungsstärke im Verlauf tonischer Hitzereizung ist und Adaptation eine Abnahme. Die Methodik bedient sich tonischer Hitzereize mit einer Kontaktthermode in einem Temperaturbereich von 42°-48°C. Bei jedem Reiz wird die Thermodentemperatur von einer konstanten Ausgangstemperatur (40°C) mit konstanter Temperaturänderungsrate auf die gewünschte Reiztemperatur geregelt (Abb. 14). Nach Erreichen dieser Temperatur T1 wird der Proband aufgefordert, sich die Empfindung am Reizort (Thenar) “einzuprägen”. Es folgen anschließend je nach Reizdauer 15 bis 105 Sekunden tonische Reizung mit konstanter Reiztemperatur (Abb. 14). Am Ende des tonischen Reizes soll der Proband die Thermodentemperatur so einstellen, dass er dieselbe Temperaturempfindung wie zu Beginn des Reizes hat. Die Differenz zwischen dieser nachgeregelten Temperatur T2 und der initialen Reiztemperatur T1

dient als Verhaltensmaß der subjektiven Empfindungsänderung im Verlauf tonischer Reize und wird als ΔT -Reaktion bezeichnet. Die Studie untersucht systematisch den Zusammenhang von ΔT mit der Reiztemperatur sowie den Einfluss der Temperaturänderungsrate der Reize (0.05, 0.10, 0.20, 0.30 °C/s) und der tonischen Reizdauer (15, 30, 45, 60, 90, 105 sec.) auf die ΔT -Reaktion.

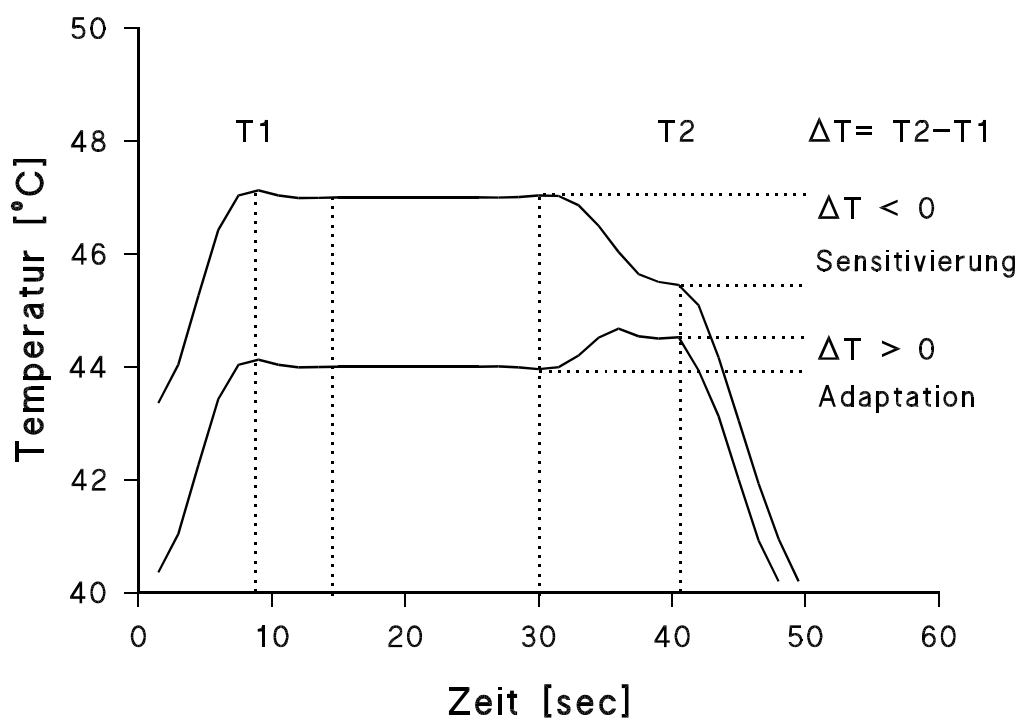


Abb. 14: Prozedur der “subjektiven Sensitivierung” (Grafik verändert nach SEVERIN ET AL., 1985. S. 372, Abb. 1. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Science Publishers B.V. und der Autoren.).

Die Ergebnisse belegen einen signifikanten Zusammenhang der ΔT -Reaktion mit der Reiztemperatur ($r = -0.86$). Bei Reizen über 47°C wurden überwiegend negative ΔT -Reaktionen beobachtet, die eine Empfindungszunahme während des tonischen Reizes oder Sensitivierung anzeigen. Reize geringerer Intensität ergaben dagegen überwiegend positive ΔT -Werte, es wurde Gewöhnung gemessen. Die hier beobachtete Charakteristik von Gewöhnung und Sensibilisierung erscheint vom Zeit-

fenster (< 1 min.) her geeignet, die Beobachtung von LAMOTTE (1979) zu ergänzen (s.o.). Dies bedeutet, dass die hier beobachteten frühen Wahrnehmungsveränderungen nicht mit den Sensibilisierungsmechanismen der primären und sekundären Hyperalgesie erklärt werden können, es muss ein anderer Prozess für diese "kurzfristigen" Effekte verantwortlich sein (Abb. 15).

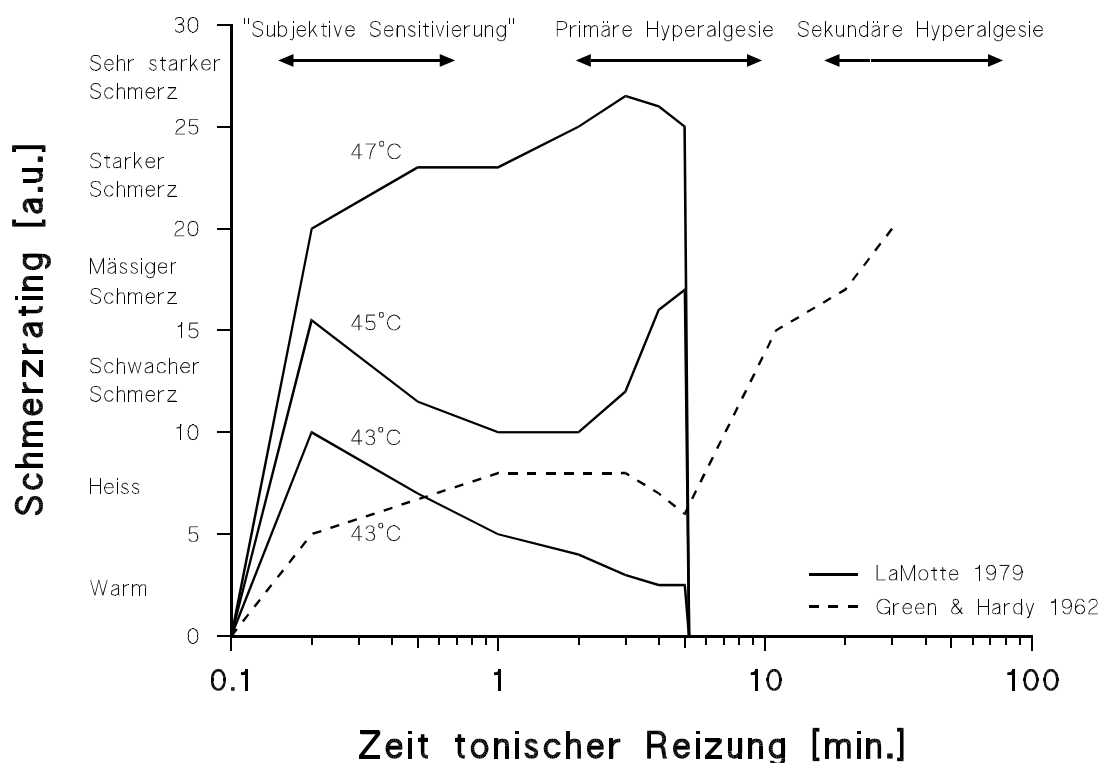


Abb. 15: Sensibilisierungsprozesse bei tonischen Hitzereizen und vermutliche Ursachen (Zusammenfassende Darstellung von Daten aus LAMOTTE, 1979; GREENE & HARDY, 1962; SEVERIN, LEHMANN UND STRIAN, 1985.).

Die Temperaturänderungsrate hatte einen geringen aber gerade signifikanten Effekt auf ΔT in Richtung positivere ΔT -Reaktionen mit steigender Änderungsrate. Die Reizdauer hat nur einen Effekt auf ΔT bei nicht schmerzhaften Reiztemperaturen, hier nimmt bis zu einer Reizdauer von 30 Sekunden das Ausmaß der Gewöhnung zu und bleibt bei längeren Zeiten etwa gleich. Bei schmerzhaften Reiztemperaturen ist keine Veränderung von ΔT in Abhängigkeit von der Reizdauer messbar.

SEVERIN ET AL. (1985) fanden weiterhin eine gute Übereinstimmung zwischen der

Schwellentemperatur (47°C), bei der die Probanden in einem Vorversuch mit phasischen Temperaturreizen die erste Schmerzempfindung hatten und der Reizintensität, bei der weder Adaptation noch Sensitivierung auftraten (47°C). Demnach schien das Auftreten von Sensitivierung mit dem ersten Auftreten von Schmerz verknüpft zu sein. Wenn die Daten nach der Reiztemperatur gruppiert wurden, bei der die ΔT -Reaktion am wenigsten von Null verschieden war, reduzierte sich die Varianz der ΔT -Werte (0.16°C - 0.21°C) im Vergleich zur Varianz der Werte in der Gesamtstichprobe (0.41°C). SEVERIN ET AL. (1985) werten dies als Indiz für die Existenz einer individuellen psychometrischen Funktion von ΔT und Reiztemperatur, die individuell auf unterschiedlichen Ausgangstemperaturen liegt. Die größere Varianz in der Stichprobe sei in diesem Sinn nur eine Folge der interindividuell unterschiedlichen Schmerzschwellen. Der Zusammenhang von ΔT und T definiere damit eine Schmerzschwelle, die von subjektiven Urteilsprozessen weitgehend unbeeinflusst sein soll.

Das Rational des "unverzerrten Schmerzurteils"

Das Rational der Sensitivierungsprozedur beruht auf der aus klinischer Beobachtung und Alltagserfahrung belegten Hypothese, dass Schmerz über die Zeit oft nicht adaptiert, sondern eher in der Intensität zunimmt: "An Schmerz gewöhnt man sich nicht!". Wenn nun die Empfindungszunahme tatsächlich ein charakteristisches Merkmal von Schmerz ist, so könnte eine Schmerzschwelle auch als "Übergang" von Gewöhnung zu Sensibilisierung bei lang anhaltenden Schmerzreizen beschrieben werden. Das Verfahren der "subjektiven Sensitivierung" misst deshalb bei tonischen Reizen unterschiedlicher Intensität, ob Adaptation oder Sensitivierung auftritt, und versucht, eine systematische Beziehung von Wahrnehmungsänderung und Reizstärke zu finden. In der Tat konnte ein solcher Zusammenhang festgestellt werden: Schmerzhaft Reize zeigten demnach eher eine Sensibilisierung bei tonischen Reizen, während nicht-schmerzhaft Reize eher Adaptation zeigten. Über den möglichen Ursprung einer solchen psychometrischen Funktionalität machen SEVERIN ET. AL. (1985) allerdings nur wenige Aussagen. Aufgrund der größeren intraindividuellen Stabilität der ΔT -Reaktion wird angenommen, dass dem beobachteten Phänomen eine individuelle psychophysische Funktion zugrunde liegt, die von höheren zentralnervösen Prozessen weitgehend unbeeinflusst sein soll. Der beinahe lineare Zusammenhang zwischen Intensität und Wahrnehmungsveränderung erlaubt die Bestimmung einer Reizintensität, bei der weder Gewöhnung noch Sensibilisierung auftritt. Wegen des engen Zusammenhangs von Schmerz und Sensibilisierung ist dies in der Interpretation der Sensitivierungshypothese die Reizstärke, bei der die Nozizeption überschwellig wird. Damit wäre also ein Verfahren zur Messung einer "sensorischen" Schmerzschwelle angegeben, dessen Messprinzip außerdem vom Probanden schwer zu durchschauen ist. Die Annahme einer individuellen psycho-

metrischen Funktion, die eine Schmerzschwelle definiert und über ein weitgehend “unwissendes Verfahren” bestimmt wird, begründet die Interpretation eines solchen Schwellenmaßes als eine von psychologischen Verzerrungen weitgehend unbeeinflusste Schmerzschwelle. Dieses Rational wurde jedoch nicht weiter überprüft, es ist nach wie vor ungeklärt, ob die Sensitivierungshypothese stichhaltig ist. Gegen diese Interpretation sprechen beispielsweise die oben diskutierten Befunde von GREENE & HARDY (1962) sowie von CERVERO ET AL. (1993), nach denen nicht-schmerzhaft Reize schmerzhaft werden können (s.o.). Die Hypothese, nach der die “subjektive Sensitivierung” ausschließlich charakteristisch für schmerzhaft Reize wäre, ist nach diesen Befunden nicht stichhaltig. Eine nähere Prüfung der Sensitivierungshypothese soll deshalb in der vorliegenden Studie unternommen werden.

Die “Sensitivierungsprozedur” als experimentelles Schmerzmodell

Der Wert der Sensitivierungsmethode nach SEVERIN ET AL. (1985) liegt jedoch nicht nur in der Operationalisierung eines “unverzerrten” Schwellenmaßes. Das Verfahren erfüllt nämlich außer den allgemeinen Kriterien eines experimentellen Schmerzmodells weitere Anforderungen, die sich aus der Kritik der klassisch-psychophysikalischen Schwellenkonzepte ergaben (vgl. 2.5.1.; 2.5.2.). Die Prozedur liefert einen Rahmen für die Applikation tonischer Hitzereize in einem weiten Bereich um die Schmerzschwelle, einschließlich eindeutig schmerzhafter Reizintensitäten, und operationalisiert gleichzeitig ein Maß dynamischer Veränderung der Schmerzwahrnehmung über die Zeit. Diese Merkmale entsprechen genau den Erweiterungen der Schwellenkonzepte, die für eine verbesserte klinische Validität experimenteller Schmerzmodelle als relevant erachtet wurden. Darüber hinaus wird mit der “Sensitivierungshypothese” ein Modell zur Verfügung gestellt, in welchem der Sensibilisierungsneigung in der subjektiven Schmerzwahrnehmung eine wichtige Rolle zukommt. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, da hier ein klinisch relevantes Merkmal von Schmerzverarbeitung und Chronifizierung, das bisher in experimentellen Schmerzmodellen kaum Beachtung fand bzw. nicht gemessen werden konnte, ein wesentlicher Kennwert des Modells ist. Sensibilisierungsprozesse sind vor allem aus den neurophysiologischen Chronifizierungsmodellen bekannt, sie konnten jedoch bis auf wenige Ausnahmen (s.o.) psychophysikalisch nicht abgebildet werden. Die Sensibilisierungsneigung, wie sie in der “Sensitivierungsprozedur” von SEVERIN ET AL. (1985) operationalisiert ist, soll deshalb in der vorliegenden Studie genauer untersucht und in ihren Randbedingungen parametrisiert werden. Die psychophysikalische Prozedur wurde deshalb die Grundlage des in der vorliegenden Studie ausgearbeiteten experimentellen Schmerzmodells tonischer Hitzereize.

3. Ziele und Fragestellungen

Die Anwendung experimenteller Schmerzmodelle in der klinischen Schmerzmessung konnte nach den vorausgegangenen Betrachtungen wenig zur adäquaten Beschreibung klinischer und besonders chronischer Schmerzen beitragen. Die geringe klinische Validität dieser Modelle gilt in besonderem Maße für die Basis klassisch-psychophysikalischer Schwellenkonzepte, die scheinbar nur eingeschränkte Aspekte der Schmerzverarbeitung repräsentieren, die zudem für die Charakterisierung des chronischen Schmerzes offenbar wenig relevant sind. Die folgenden Ursachen für diese Mängel experimenteller Schmerzmodelle konnten identifiziert werden:

a) Das phasische Reizmodell ist kein adäquates Modell klinischer Schmerzen: In der klinischen Schmerzmessung wurden mit den psychophysikalischen Schwellenkonzepten fast ausschließlich phasische Reizmodelle angewendet, die aufgrund neurophysiologischer Befunde möglicherweise ungeeignet sind zur Abbildung von Verarbeitungsmerkmalen klinischer Schmerzen. Phasische Reize aktivieren eine Schmerzverarbeitung, die eher der Verarbeitung akuter Schmerzen entspricht und besitzen deshalb keine klinische Validität. Tonische Reizmodelle sollten demgegenüber eher Merkmale klinischer Schmerzen aktivieren und deshalb eher relevante und klinisch valide Kennwerte solcher Schmerzverarbeitung liefern. Ein experimentelles Schmerzmodell sollte sowohl Kennwerte phasischer Reizverarbeitung als auch tonischer Reizverarbeitung operationalisieren.

b) Schwellen repräsentieren nur wenig relevante Ausschnitte klinischer Schmerzverarbeitung: Psychophysikalische Schwellenkonzepte repräsentieren nur eingeschränkte Aspekte der Schmerzverarbeitung, die im Falle von Schmerzschwellen am Rande des für klinische Schmerzen relevanten Wahrnehmungsbereichs liegen und im Falle von Toleranzschwellen vielfältigen verzerrenden Einflüssen ausgesetzt sind. Schmerzverarbeitung sollte im Sinne einer verbesserten klinischen Validität experimenteller Schmerzmessung innerhalb des ganzen relevanten Empfindungsbereichs charakterisiert werden und nach Möglichkeit eindeutig schmerzhaft Reize mit einbeziehen.

c) Statische Schwellenkonzepte können keine dynamischen Aspekte der Schmerzverarbeitung abbilden: Die dynamischen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung und als solche besonders die Sensibilisierungsneigung, sind wichtige Merkmale der Verarbeitung klinischer und vor allem chronischer Schmerzen, die mit traditionellen Schwellenmaßen nicht erfasst werden können. Derzeit existieren so gut wie keine experimentellen Schmerzmodelle, die Kennwerte der klinisch relevanten Sensibilisierungsneigung operationalisieren. Ein verbessertes experimentelles Schmerzmodell sollte demnach solche Kennwerte zur Verfügung stellen und

gleichzeitig deren klinische Relevanz durch eine differentielle Validität im Vergleich zu Gesunden nachweisen.

d) Die Mehrdimensionalität der Schmerzwahrnehmung erfordert mehrere, einander ergänzende Kennwerte der Schmerzverarbeitung: Eine adäquate Charakterisierung von Schmerzverarbeitung kann sicherlich nicht ausschließlich auf psychophysikalischen Kennwerten beruhen. Auch im Rahmen experimenteller Schmerzmodelle müssen deshalb verschiedene Schmerzmaße operationalisiert werden, die Anhaltspunkte zu den wichtigsten Dimensionen der Schmerzwahrnehmung liefern können. Außerdem müssen die Beziehungen der psychophysikalischen Kennwerte des experimentellen Schmerzmodells zu solchen mehrdimensionalen Maßen geklärt werden.

Aufgrund dieser Kritikpunkte und Einschätzungen, die in den vorausgehenden Diskussionen eingehend begründet wurden, werden die folgenden allgemeinen Untersuchungsziele der vorliegenden Studie formuliert:

- I. *Ausarbeitung und Validierung eines experimentellen Schmerzmodells, welches die diskutierten Nachteile phasischer Reizmodelle vermeidet und damit die Untersuchung relevanter Merkmale klinischer und vor allem chronifizierter Schmerzverarbeitung ermöglicht*
- II. *Identifikation verlässlicher und zur Charakterisierung klinischer Schmerzen geeigneter Indikatoren von Schmerz und Schmerzverarbeitungsprozessen*

Die verschiedenen Teilaspekte dieser Hauptuntersuchungsziele werden in mehreren experimentellen Teilstudien (I-IV) behandelt. Das experimentelle Schmerzmodell erfährt dabei im Verlauf der einzelnen Experimente eine kontinuierliche Weiterentwicklung, sowohl prozeduraler Art als auch hinsichtlich der Ergänzung des Verfahrens durch verschiedene Schmerzmaße. Überschneidungen von Fragestellungen der Teilstudien sind aus diesem Grunde unvermeidlich, wobei jedoch im Rahmen dieser Darstellung eine wiederholte Bearbeitung von Detailfragen in verschiedenen Teilstudien vermieden wird. So erfolgt beispielsweise eine ausführliche Darstellung des Zusammenhangs phasischer und tonischer Schmerzschwellen nur in Teilstudie III, obwohl die entsprechenden Daten in allen Studien vorhanden waren. Die Fragestellungen werden im Detail bei der Beschreibung der einzelnen Studien erörtert; an dieser Stelle wird deshalb nur eine allgemeine Übersicht gegeben.

3.1. Aufbau und Prüfung eines experimentellen Schmerzmodells tonischer Hitzereize

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte experimentelle Schmerzmodell baut auf dem "*Verfahren der subjektiven Sensitivierung*" (SEVERIN ET AL., 1985) auf, welches eine Reihe im Sinne der Untersuchungsziele wichtiger Merkmale besitzt:

- a) In der Prozedur werden tonische Hitzereize in einem weiten Intensitätsbereich unterhalb und oberhalb der Schmerzschwelle verwendet.
- b) Das Verfahren operationalisiert ein Verhaltensmaß zur Beschreibung von Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Reize und realisiert damit ein Prozessmaß der Schmerzverarbeitung.
- c) Die Prozedur ist eingebettet in einen konzeptuellen Rahmen, die so genannte "Sensitivierungshypothese", welche Voraussagen über den Zusammenhang zwischen Reizintensität und Veränderung der Schmerzwahrnehmung erlaubt und welche darüber hinaus der Sensibilisierungsneigung eine besondere Rolle zuweist. "Subjektive Sensitivierung" wird als charakteristisches Merkmal der Wahrnehmung schmerzhafter tonischer Reize identifiziert.

In den Vorstudien (Kap. 4.1.-4.3.) wird die ursprüngliche Messanordnung der Studie von SEVERIN ET AL. (1985) repliziert, sowie eine erste Sensitivierungsprozedur auf einer Reizmaschine mit Kontaktthermode implementiert und getestet. Die Frage ist zunächst, ob die prozeduralen und technischen Bedingungen zur Messung "subjektiver Sensitivierung" hergestellt werden können. Die Zielsetzungen dieser ersten Experimente beschränkten sich deshalb auf den Nachweis von Sensitivierung analog dem ursprünglichen Experiment von SEVERIN ET AL. (1985) sowie auf die Feinabstimmung der Prozedur.

Teilstudie I (Kap. 6.) knüpft zunächst an das ursprüngliche Rational der Sensitivierungsprozedur an und unternimmt den Versuch, die Ergebnisse von SEVERIN ET AL. (1985) mit der neuen Messanordnung zu replizieren. Damit verbunden ist eine eingehende Prüfung der Sensitivierungshypothese und des "unverzerrten Schmerzurteils" (vgl. 2.5.3.). Weiterhin sollen in Teilstudie I Störvariablen und Randbedingungen identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Messbarkeit von Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bei tonischen Reizen haben. Darüber hinaus wird das Verhaltensmaß der Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Reize durch ein Maß subjektiver Einschätzung ergänzt, um eine mögliche Diskrepanz von Schmerzempfinden und Schmerzverhalten identifizieren zu können.

3.2. Beziehungen psychophysikalischer und psychometrischer Maße der Schmerzwahrnehmung im tonischen Hitzeschmerzmodell

Im Sinne einer mehrdimensionalen Beschreibung von Schmerz sollen verschiedene psychophysikalische und psychometrische Kennwerte der Schmerzwahrnehmung im tonischen Hitzeschmerzmodell eingeführt werden. Das experimentelle Reizmodell, das in den Vorstudien und in Teilstudie I entworfen wurde, soll durch solche Maße näher in seinen Eigenschaften charakterisiert werden, wobei die postulierten Unterschiede phasischer und tonischer Reize, die Schmerzverarbeitung bei eindeutig überschwelligen Reizintensitäten und die Beziehungen der verschiedenen Maße untereinander schwerpunktmäßig untersucht werden. Diese Untersuchungen der Kennwerte des experimentellen Schmerzmodells tonischer Hitzereize sind vor allem Gegenstand der Teilstudien II (Kap. 7.) und III (Kap. 8.).

3.2.1. Beziehungen phasischer und tonischer Schmerzschwellen

Die postulierte unterschiedliche Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize soll anhand der Beziehungen phasischer und tonischer Schmerzschwellen belegt werden. In der Sensitivierungsprozedur wird deshalb eine Schmerzschwelle mit tonischen Reizen operationalisiert, deren Eigenschaften im Vergleich zu einem klassisch-psychophysikalischen Schwellenmaß untersucht werden. Diese Aspekte werden ausführlich in Teilstudie III (Kap. 8.) untersucht. Gleichzeitig wird durch Schwellenmessungen bei chronischen Schmerzpatienten die Frage geklärt, ob eine einfache zeitliche Ausdehnung der Reize genügt, um klinisch relevante Schwellenmaße zu erhalten. Tonische Schmerzschwellen liegen genau wie phasische Schmerzschwellen nur am unteren Ende des klinisch relevanten Intensitätsbereichs der Schmerzwahrnehmung, weshalb eine verbesserte klinische Validität tonischer Schwellenmaße noch fraglich ist.

3.2.2. Größenschätzung schmerzhafter und nicht-schmerzhafter tonischer Hitzereize

Die Analyse der Größenschätzung schmerzhafter und nicht-schmerzhafter tonischer Hitzereize erweitert das experimentelle Reizmodell um weitere Kennwerte, die Schmerzverarbeitung bei eindeutig schmerzhaften Reizstärken beschreiben und gleichzeitig Rückschlüsse für die vermutlich spezifische Reizverarbeitung tonischer Hitzereize erlauben. Weiterhin ist bis dahin ungeklärt, in welcher Weise tonische

Reize mit absoluter Größenschätzung beurteilt werden, ob Reiz-Reaktionsfunktionen erstellt werden können und wie deren Charakteristik aussieht. Vergleiche mit Größenschätzungen phasischer Reize aus anderen Studien können wichtige Hinweise auf unterschiedliche Reizverarbeitung phasischer und tonischer Reize liefern. Diese Fragestellungen werden in den Teilstudien II und III behandelt, wobei in Teilstudie II (Kap. 7.) ein brauchbares Verfahren für das experimentelle Schmerzmodell tonischer Hitzereize ermittelt und in Teilstudie III (Kap. 8) die klinische Relevanz der erhobenen Kennwerte geprüft wird.

3.2.3. Beziehungen psychophysikalischer und mehrdimensionaler Verfahren der Schmerzmessung

In Teilstudie II (Kap. 7.) wird eine mehrdimensionale Schmerzmessung auf Basis der Schmerzsprache in der Beurteilung tonischer Hitzereize angewendet, um die charakteristischen Eigenarten solcher Reize in sensorisch-diskriminativen und autonom-affektiven Dimensionen der Schmerzverarbeitung beschreiben zu können. Die Auswahl eines deutschsprachigen Paralleltests des McGill Pain Questionnaire (MPQ) soll den Vergleich mit einer Reihe von Beurteilungen klinischer und experimenteller Schmerzen ermöglichen und nähere Aussagen über die klinische Validität des tonischen Reizmodells erlauben. Die Beziehungen zu den bisher erhobenen psychophysikalischen Kennwerten werden untersucht, um eine Einordnung dieser Parameter in eine mehrdimensionale Beschreibung von Schmerz zu ermöglichen.

3.2.4. Beziehungen experimenteller und klinischer Schmerzen bei chronischen Schmerzpatienten

Nachdem Rahmenbedingungen und Ausarbeitung des experimentellen Schmerzmodells überwiegend in den Teilstudien I und II vorgenommen wurden, folgt mit Teilstudie III (Kap. 8) eine anwendungsbezogene klinische Studie, die sich unter anderem auf die Beziehungen zwischen experimentellem und klinischem Schmerz bei chronischen Schmerzpatienten konzentriert. Die Frage ist hier vor allem, ob die Beurteilungen klinischer und experimenteller Schmerzen denselben Gesetzmäßigkeiten folgen und inwieweit Rückschlüsse vom experimentellen Schmerzmodell auf klinische Schmerzen berechtigt sind. Zur Klärung dieser Frage wird auf die bewährte Methodik des Triangulationsverfahrens zurückgegriffen, die einen gemeinsamen Bezugsrahmen für diese Variablen liefert (vgl. 2.5.1.). Alle Kennwerte der Schmerzverarbeitung im tonischen Hitzereizmodell werden auf ihre klinische und diskriminante Validität im Vergleich zu den Gesunden aus Teilstudie II untersucht.

Die zur Beschreibung klinischer Schmerzen geeigneten bzw. relevanten Parameter sollen in dieser Studie identifiziert werden.

3.3. Operationalisierung dynamischer Anpassungsprozesse der Schmerzwahrnehmung bei tonischer Schmerzreizung

Die besondere Rolle dynamischer Veränderungen der Schmerzverarbeitung, insbesondere der Sensibilisierung bei klinischen und chronischen Schmerzen, erfordert Prozessmaße, die solche Veränderungen über die Zeit abbilden können. Solche Kennwerte sollten eine bei chronischem Schmerz angenommene Dissoziation von Schmerzempfinden und Schmerzverhalten erfassen können. In der Ausarbeitung des Reizmodells in Teilstudie I werden deshalb ein Verhaltensmaß und ein Maß der subjektiven Empfindung zur Beschreibung von Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize operationalisiert. Die charakteristischen Merkmale solcher Veränderungen werden in Teilstudie I und II im Rahmen der Sensitivierungshypothese bei Gesunden beschrieben. Die klinische Relevanz von Prozessmaßen der Schmerzverarbeitung und die Rolle der Sensibilisierung wird in Teilstudie III untersucht, in der erstmals eine Gruppe chronischer Schmerzpatienten in die Studie einbezogen wird.

Eine wichtige Frage bei den hier operationalisierten Kennwerten dynamischer Veränderung der Schmerzwahrnehmung betrifft die Art der zugrunde liegenden neurophysiologischen und psychologischen Chronifizierungsprozesse. In welchem Zusammenhang stehen die relativ kurzfristigen Veränderungen im experimentellen Schmerzmodell mit den langfristigen Prozessen, die zur Chronifizierung von Schmerz führen? Weitere Hinweise zur Klärung dieser Frage sollen aus der zeitlichen und intensitätsbezogenen Charakteristik der experimentellen Schmerzreize im Vergleich zu den bekannten neurophysiologischen Schmerzmodellen gewonnen werden. In den Teilstudien I-III werden relativ kurzfristige Anpassungsprozesse im tonische Reizmodell beobachtet, die den Sekunden bis Minutenbereich nicht überschreiten. In Teilstudie IV wird untersucht, ob sich mögliche kurzfristige Veränderungen bei größerer Reizdauer fortsetzen und ob Sensibilisierung bei wiederholter und anhaltender Schmerzreizung im Stundenbereich auftritt. Die besondere Rolle der Sensibilisierungsneigung bei klinischen und chronischen Schmerzen soll wie in Teilstudie III durch den Vergleich Gesunder mit chronischen Schmerzpatienten nachgewiesen werden.

3.4. Unterschiede der Schmerzverarbeitung chronischer Schmerzpatienten im Vergleich zu Gesunden auf den verschiedenen Operationalisierungsebenen des tonischen Hitzeschmerzmodells

Das zweite große Hauptziel der vorliegenden Arbeit neben der Ausarbeitung des tonischen Hitzereizmodells besteht in der Identifikation klinisch relevanter Schmerzmaße bzw. Indikatoren von Schmerzverarbeitungsprozessen. In den Teilstudien III und IV werden deshalb Stichproben chronischer Schmerzpatienten untersucht, um Unterschiede der Schmerzverarbeitung bei Gesunden und Patienten nachweisen zu können. Gleichzeitig erlaubt ein solcher Gruppenvergleich das Auffinden derjenigen Indikatoren im experimentellen Schmerzmodell, die sensibel für Aspekte veränderter Schmerzwahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten sind. Besonders berücksichtigt werden Gruppenunterschiede hinsichtlich der dynamischen Prozessmaße des Schmerzmodells, hinsichtlich phasischer und tonischer Schmerzschwellen und hinsichtlich der Reiz-Reaktionsfunktionen tonischer Hitze-reize.

4. Vorstudien

4.1. Erstes Pilotexperiment zur Replikation der Severin-Studie

Der erste Schritt zur Realisierung eines experimentellen Schmerzmodells mit tonischen Hitzereizen sollte am Modell der "subjektiven Sensitivierung" nach SEVERIN ET AL. (1985) ansetzen (vgl. 2.5.3.). Das Reizgerät der ursprünglichen Anordnung war am Max-Planck-Institut für Psychiatrie (München) nicht mehr aufzufinden, weshalb Reizbedingungen und prozeduraler Ablauf des Verfahrens auf einem anderen Thermodensystem (PATH-Tester MPI 100; Fa. Phywe) neu implementiert werden mussten. Dies bedeutete vor allem das Erstellen von Software zur Programmierung des Reizgerätes und zur Datenerhebung. Die Fragestellung der ersten Experimente mit der neuen Sensitivierungsprozedur beschränkte sich auf die Frage, ob mit der erstellten experimentellen Anordnung Wahrnehmungsveränderungen bei tonischen Hitzereizen beobachtet werden können, die den Annahmen der Sensibilisierungshypothese entsprechen (DEUCHERT, 1991). Nach dieser Hypothese sollte bei nicht-schmerzhaften Reizen überwiegend Adaptation und bei schmerzhaften Reizen vor allem Sensitivierung auftreten (vgl. 2.5.3.).

4.1.1. Methodik

Probanden: Im Rahmen einer Untersuchungsreihe zur Hitzeschmerzwahrnehmung (DEUCHERT, 1991) wurde eine Gruppe von N=10 gesunden Probanden (5 Frauen, 5 Männer; Alter 26-34 Jahre; 28 ± 2.6) untersucht, die keine Vorerfahrung mit solchen Experimenten hatten (naïve Probanden). Die Probanden wurden durch Inserate und Aushänge an Universität, Max-Planck-Institut für Psychiatrie und im Schwabinger Krankenhaus in München geworben. Für die etwa einstündige Untersuchung wurden DM 40,-- bezahlt.

Apparatur: Die experimentellen Hitzereize wurden mit dem PATH-Tester MPI 100 durchgeführt, der mit der neu erstellten Sensitivierungsprozedur P0 ("SENSIT"; MPI für Psychiatrie München) versehen wurde (Für weitere Details zum Reizgerät vgl. 5.2.). Die 1.6 cm x 3.6 cm große Thermode wurde durch einen rechteckigen Ausschnitt in einem Labortisch geführt, so dass der Proband bei flach aufgelegter Hand Thermodenkontakt am Daumenballen (Thenar) der dominanten Hand hatte. Probandenreaktionen wurden mit dem Standard-Tastenfeld des PATH-Testers erhoben (vgl. 5.2.).

Experimentelle Prozeduren: Als Kontrollvariablen, die eine normale Temperatur- und Schmerzsensibilität der Probanden sicherstellen sollen, wurden zuerst die Basisprozeduren für *Warm-, Kalt- und Schmerzsensibilität* durchgeführt (vgl. 5.3.). Danach folgte die *Sensitivierungsprozedur* mit tonischen Reizen (Prozedur P0). Den

Probanden wurde erklärt, dass nun eine Prozedur mit konstanten Reizen längerer Dauer durchgeführt wird (vgl. Instruktionen im Anhang I.4.). Entsprechend der "klassischen" Sensitivierungsprozedur (vgl. 2.5.3.) prägte sich der Proband zu Beginn der tonischen Reizphase ("Merkintervall") die Reizintensität ein und reproduzierte diese Empfindung am Ende des tonischen Reizes durch eine Temperaturregulation (ΔT -Reaktion). Zwei aufsteigende Reizserien wurden ausgehend von einer Basistemperatur von 40°C und mit einer Änderungsgeschwindigkeit von 0.3°C/s vom Steuerrechner eingestellt: Eine *Grobserie* mit sieben Reizen im Bereich von 42°C bis 48°C (Schrittweite 1°C) sollte zunächst die ungefähre Lage des "Umschlagpunktes" von Adaptation nach Sensitivierung definieren, der gemäß Sensitivierungshypothese eine "unverzerrte" Schmerzschwelle sein soll (vgl. 2.5.3.). Über eine lineare Regression der ΔT -Werte auf die Reiztemperatur wurde die Temperatur bestimmt, bei der ΔT Null ist. Die anschließende *Feinserie* mit weiteren 7 Reizen im Abstand von 0.33°C wurde um diesen Temperaturwert so angeordnet, dass ein Bereich von 1°C unterhalb bis 1°C oberhalb des "Umschlagpunktes" erfasst wurde. Wenn in der Grobserie keine Sensitivierung gemessen wurde und die Bestimmung des Umschlagpunktes nicht möglich war, wurde die Feinserie im Bereich von 46°-48°C appliziert. Ebenso wurde bei Erreichen der Toleranzschwelle in der Grobserie die Feinserie so angeordnet, dass sie bei der Schmerztoleranz endete (DEUCHERT, 1991). Die Reizdauer betrug bei allen Reizen 75 Sekunden, in den Pausen zwischen den Reizen wurde die Temperatur auf dem Basiswert von 40°C gehalten. Die Reizbedingungen entsprechen genau den bei SEVERIN ET AL. (1985) identifizierten "optimalen" Bedingungen zur Messung von Sensitivierung (Temperaturänderungsrate 0.3°C/s; 75 sec.). Unterschiede zur Severin-Studie liegen außer im experimentellen Aufbau in der Anwendung aufsteigender Serien anstatt Randomisierung und im sukzessiven Verfahren von Grob- und Feinserie.

Statistische Auswertung: Untersucht wurde der Einfluss der Reiztemperatur auf die ΔT -Reaktion. Neben dem Zusammenhang der beiden Variablen (Spearman-Korrelation) wurde nonparametrisch geprüft, ob ΔT bei den einzelnen Reizintensitäten sig. von Null verschieden ist (Wilcoxon), d.h. ob Adaptation oder Sensitivierung aufgetreten ist. Weiterhin wurde der Zusammenhang von Reizstufe und ΔT auf eine kontinuierliche Abnahme der ΔT -Mediane untersucht, weil Sensitivierung möglicherweise schon bei nicht-schmerzhaften Reizen eine fortschreitende Reduktion der Adaptation bewirkt (Linearer Trendtest nach Page; Prüfgröße L).

4.1.2. Ergebnisse und Diskussion

Thermästhesie und Schmerzsensibilität war bei allen Probanden unauffällig. Bei der Sensitivierungsprozedur wurden bei allen Reizintensitäten und bei beiden Reizserien bis auf wenige Ausnahmen nur positive ΔT -Reaktionen, also Adaptation, beobachtet (Abb. 16 a,b). In den meisten Fällen musste die Feinserie demnach im Bereich von 46°-48°C appliziert werden, da ein Umschlagpunkt von Adaptation zu Sensitivierung nicht zu bestimmen war. In zwei Fällen wurde in der Grobserie die Schmerztoleranz erreicht, die Feinserie liegt in diesen Fällen gerade unterhalb des Toleranzwertes.

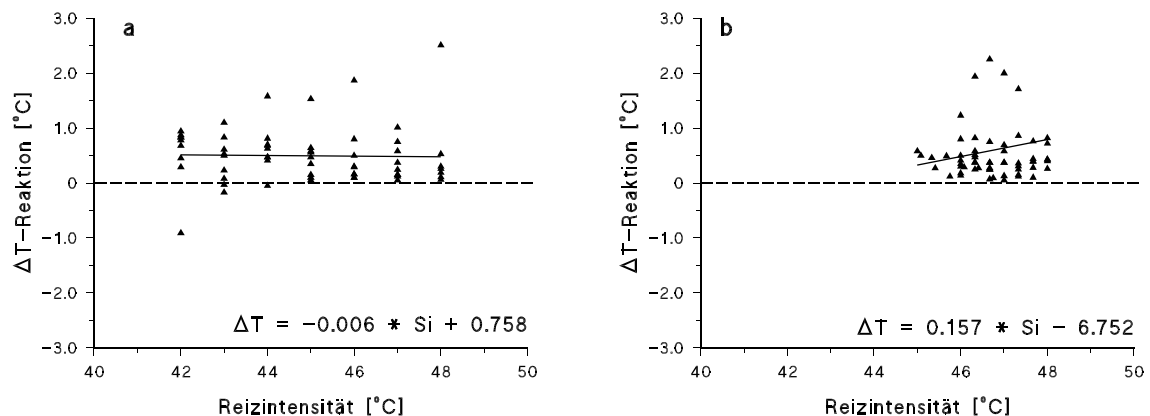


Abb. 16: ΔT -Reaktionen in Pilotexperiment 1 (N=10): a) Grobserie; b) Feinserie

Die mittleren ΔT -Reaktionen sind bei drei Reizen der Grobserie (45°, 46°, 47°) und bei allen Reizen der Feinserie signifikant von Null verschieden (Bonferroni-adjustiertes α). Allerdings wird im ganzen Temperaturbereich nur Adaptation gefunden und keine Sensitivierung (Abb. 17 a,b). Der Zusammenhang zwischen der absoluten Reizstärke und ΔT ist gering und nicht von Null verschieden ($r_s = -0.09$; $p = 0.30$). Darüber hinaus ist kein linearer Trend der ΔT -Werte in Grob- oder Feinserie identifizierbar (Grobserie $p = 0.35$; Feinserie $p = 0.86$).

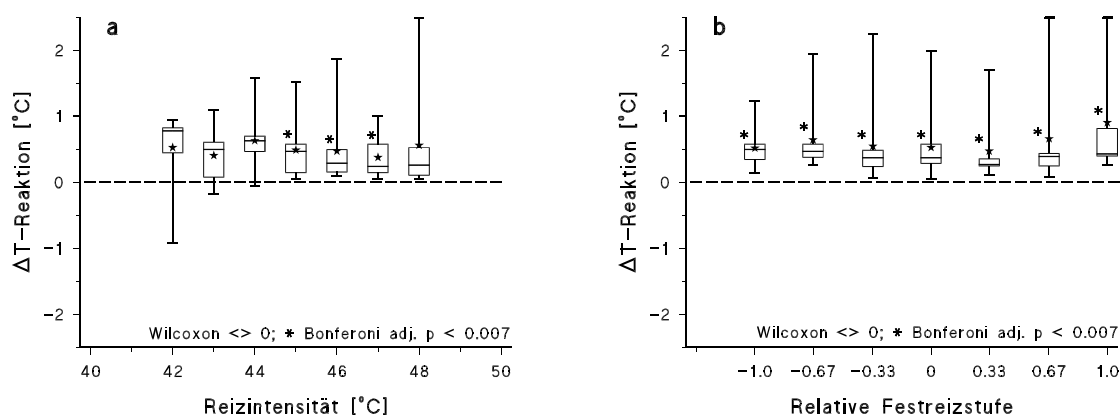


Abb. 17: Boxdiagramme der ΔT -Reaktionen in Pilotexperiment 1 (N=10): a) Grobserie; b) Feinserie

Die Daten dieses ersten Experimentes mit der Sensitivierungsprozedur P0 können also nicht im Sinne der Sensitivierungshypothese interpretiert werden. Wenn die ΔT -Reaktion die Empfindungsänderung im Verlauf tonischer Reize korrekt abbildet, dann hat keiner der Probanden eine Zunahme der subjektiven Reizstärke erfahren. Die postulierte Abhängigkeit der Sensitivierung von der Reizstärke ist ebenfalls nicht nachweisbar, auch nicht in einer schwachen Version des Postulats, die nur mit der Reizstärke abnehmende ΔT -Werte annimmt. Die angestrebte Replikation der Severin-Studie war mit diesem Ergebnis misslungen, die Studie wurde als "Pilotstudie" bezeichnet.

Die Unterschiede zur Severin-Studie für den Misserfolg verantwortlich zu machen, erschien wenig plausibel, zumindest was den Unterschied zwischen Randomisierung und aufsteigenden Serien betrifft. Denkbar wäre höchstens ein Einfluss der höheren Reizrate in dieser Studie, der in einem frühen Stadium Suppression und etwas später Hyperalgesie bewirken könnte. Allerdings erschienen die Reiztemperaturen für solche Effekte zu gering, und nach der bekannten Abfolge von Suppression und Hyperalgesie hätten beide Effekte messbar sein müssen (vgl. 2.3.). Wenn man die Ergebnisse trotzdem im Sinne der Sensitivierungshypothese interpretiert, dann kommt man zu dem Schluss, dass die Temperaturen zu gering waren, weil nur Adaptation gemessen wurde. Dies würde bedeuten, dass die Temperaturverhältnisse an der Thermode anders sind, als die Mess- und Steuerwerte des Reizgerätes vorgeben. Die Möglichkeit technischer Artefakte musste deshalb zunächst überprüft werden.

4.2. Technische Revision der Messanordnung

Nachdem die Replikation der Ergebnisse von SEVERIN ET AL. (1985) zur subjektiven Sensitivierung im ersten Pilotexperiment nicht erreicht werden konnte, musste eine Revision des Reizgerätes (PATH-Tester MPI 100; Fa. Phywe) durchgeführt werden, um technische Artefakte auszuschließen. Durch Temperaturmessungen an der Kontaktthermode sollte überprüft werden, ob der Sollwert der Temperatur aus der Steuersoftware und der Istwert an der Thermode übereinstimmen. Die Qualität automatisch und manuell gesteuerter Temperaturverläufe an der Thermode sollte zusätzlich begutachtet werden, um störende Einflüsse der manuellen Temperaturregelung über die Probandentastatur zu identifizieren.

4.2.1. Methodik der technischen Überprüfung

Messeinrichtungen: Die absolute Temperaturgenauigkeit wurde mit einem geichteten Hellige-Temperatur-Modul und einem NTC-Messfühler im Bereich von 20°-42°C auf Genauigkeit überprüft (absolute Genauigkeit $\pm 0.1^\circ\text{C}$). Da der NTC-Fühler für die Messung schneller relativer Temperaturänderungen zu träge war, wurde für die Erfassung der Temperaturverläufe eine andere Messeinrichtung gewählt. Die Verläufe tonischer Reize und tastengesteuerter Temperatureinstellungen wurde mit einem FLUKE 80 TK Thermokoppler-Modul mit einem schnell reagierenden K-Type Thermokoppler (FLUKE 80PK-1) erfasst. Das Ausgangssignal des Moduls wurde verstärkt und auf einem Mehrkanalschreiber mitprotokolliert (Istwert 1). Vor jeder Messung wurden Eichmarken durch am Reizgerät eingestellte fixe Temperaturen (40°, 42°, 44°, 46°C) auf dem Schreiberpapier markiert. Die Genauigkeit der Ablesung auf dem Schreiber Ausdruck betrug etwa $\pm 0.15^\circ\text{C}$. Die Temperaturfühler wurden in der Mitte der Thermodenfläche mit Wärmeleitpaste befestigt, um guten thermischen Kontakt zu erzielen.

Steuerprogramme: Getestet wurden die Standardprogramme für Thermästhesieuntersuchungen ("Thermo" V1.0 und V2.0; Fa. Phywe) sowie die Software mit der Sensitivierungsprozedur P0. Das Reizprotokoll im Sensitivierungsprogramm wurde mit der Ausgabe von Zeitmarkierung versehen, die mit der Temperaturkurve auf dem Schreiber aufgezeichnet wurden. Der genaue prozedurale Ablauf konnte auf diese Weise im Zusammenhang mit der Temperatur beurteilt werden. Zusätzlich zur Schreiber Ausgabe wurden die Sollwerte der Software sowie die internen Temperaturmessungen des Reizgerätes (Istwert 2) in einer Datei mitprotokolliert.

Prüfung der absoluten Temperatur: Die Messung der absoluten Temperaturgenauigkeit wurde mit konstanten Temperaturen unterschiedlicher Intensität im Bereich von 20 - 42°C durchgeführt. Die Sollwerte der Steuersoftware und die Ist-

werte 1 des Temperatur-Messmoduls wurden nach einer Stabilisierungsphase protokolliert und verglichen. Da die beiden Messwerte zunächst sehr unterschiedlich waren, wurden weitere Messungen mit Hautkontakt durchgeführt, bei denen der Messfühler zwischen Thermode und Handfläche (Thenar) eingeklemmt wurde. Auf diese Weise wurde die "normale" Messanordnung repliziert, bei der die ganze Thermodenfläche Hautkontakt hat.

Prüfung von Temperaturverläufen: Für die Messung von Temperaturverläufen bei automatischer Steuerung wurden Reize unterschiedlicher Intensität bei verschiedenen Temperaturänderungsraten (Temperaturänderungsraten 0.3, 0.7, 1.0 und 2.0°C/s) auf dem Mehrkanalschreiber protokolliert (Istwert 1). Die Auswertung erfolgte durch Vermessen des Schreiberprotokolls anhand der Eichmarken mit einem Lineal. Zusätzlich zu den automatischen Reizverläufen wurden manuelle Regelbewegungen mit der diskreten Tastenregelung bei zwei verschiedenen Änderungsraten (0.3 und 0.7°C/s) aufgezeichnet.

4.2.2. Ergebnisse der technischen Überprüfung

Absolute Temperatur: Die Temperatur-Sollwerte aller Programme wurden durchweg im Rahmen der angegebenen Genauigkeit eingehalten, wenn die Thermoden-temperatur mit Auflage der Hand gemessen wurde. Bei Messungen ohne Handauf-lage waren die gemessenen Temperaturen (Istwert 1) im Bereich von 20-42°C um konstant 0.4°C unter dem Sollwert. Dies ist ein zu erwartender Effekt, da die Temperaturmessung des Reizgerätes für den Übergang Thermode-Haut geeicht ist und nicht für einen Übergang Thermode/Luft.

Automatische Temperaturregelung: Die Messung automatisch geregelter Temperaturverläufe ergab, dass die Temperatur nach einer programmierten Reizänderung in Abhängigkeit von der eingestellten Änderungsrate mehr oder weniger starke Nachschwankungen hat. Hohe Temperaturänderungsraten ($> 1^\circ\text{C/s}$) produzieren ein deutliches "Überschwingen" der Temperatur mit kurzfristigen Abweichungen vom Sollwert bis zu 0.7°C (Abb. 18)! Mit kleineren Änderungsraten ($< 0.7^\circ\text{C/s}$) wird auch die Größe dieser Abweichung geringer (0.1-0.2°C bei 0.3°C/s). Tatsächlich wurden solche "Temperaturspitzen" auch bei langsamen Änderungsraten durchaus von den Probanden wahrgenommen, wie entsprechende Anmerkungen aus der ersten Studie belegen. Der Verlauf der Regelschwingung, die offenbar ein Artefakt des Temperaturreglers des Reizgerätes ist, bleibt für unterschiedliche Reizintensitäten weitgehend gleich; lediglich die Amplitude nimmt mit der Änderungsrate zu.

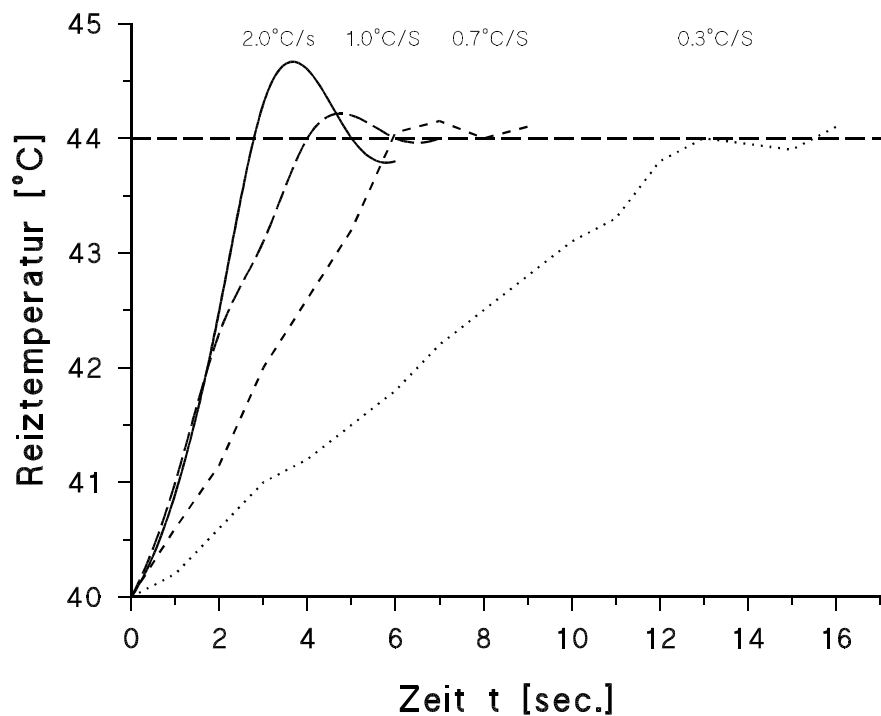


Abb. 18: Reglerartefakt nach einem automatischen Reizanstieg (44°C) bei verschiedenen Temperaturänderungsraten

Manuelle Temperaturregelung: Die bei automatischer Reizänderung beschriebene Regelschwingung wurde auch bei der manuellen Temperatursteuerung über das Tastenfeld beobachtet (Abb. 19 a,b). Auch hier ist der Verlauf der Schwingung weitgehend von der Reizintensität unabhängig; die Amplitude steigt ebenfalls mit der Änderungsrate an. Die kontinuierlich erfassten internen Temperaturmesswerte des Reizgerätes (Istwert 2) waren mit dem tatsächlichen Temperaturverlauf an der Thermode identisch, so dass kein Messfehler des Gerätes vorlag.

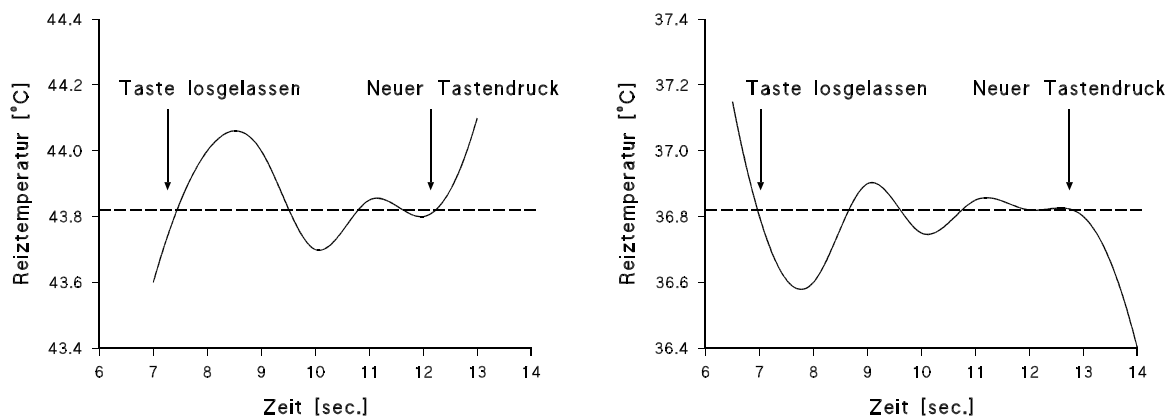


Abb. 19: Reglerartefakte nach manueller Regelbewegung (Temperaturänderungsrate 0.7°C/s): a) Heizen; b) Kühlen

4.2.3. Schlussfolgerungen und Konsequenzen

Die Überprüfung der absoluten Genauigkeit des Reizgerätes hat gezeigt, dass die in der Steuersoftware vorgewählten Reiztemperaturen auch an der Thermode eingestellt werden. Dies gilt allerdings nur, wenn die Thermode vollständigen Hautkontakt hat, andernfalls liegen die Thermodentemperaturen bis zu 0.4°C unter dem Sollwert. Dies bedeutet, dass der Thermodenkontakt einen beträchtlichen Einfluss auf die Absoluttemperaturen auf der Haut haben kann. In der Pilotstudie 1 legten die Probanden die Hand flach auf einen Ausschnitt im Tisch, durch den die Thermode geführt wurde. Die Überprüfung dieser Applikation zeigte, dass der Thermodenkontakt und damit auch die Hauttemperatur sehr leicht durch geringe Handbewegungen verändert werden konnten. Ein entsprechendes "Bewältigungsverhalten" der Probanden bei schmerzhaften Reizen kann nicht ausgeschlossen werden. Als Maßnahme wurde deshalb die ursprünglich von SEVERIN ET AL. (1985) benutzte Thermodenapplikation in Form einer Kunststoffhalbkugel mit integrierter Thermode wieder eingeführt. Die Hand ruht bei dieser Anordnung durch ihr eigenes Gewicht in einer ergonomisch günstigen Lage auf der Halbkugel und der Thermodenkontakt ist schwerer zu verändern.

Das technische Artefakt der Regelschwingung konnte leider nicht direkt behoben werden, da keine Möglichkeit eines Eingriffs in den internen Regler des Reizgeräts bestand. So konnte nur versucht werden, den möglichen Einfluss dieses Effektes auf die Sensitivierungsprozedur abzuschätzen und verschiedene Hilfsmaßnahmen zur Minimierung störender Nebeneffekte vorzunehmen. Da die Regelschwingung mit steigender Änderungsrate zunimmt, wurden in den folgenden Studien nur Tempera-

temperaturänderungsraten unter 1°C/s verwendet. Die Steuersoftware der Sensitivierungsprozedur wurde an kritischen Stellen geändert, um subjektive Effekte des Regelartefakts zu minimieren:

Im "Merkintervall" der Prozedur (vgl. 2.5.3.) ist das reglerbedingte Überschießen der Temperatur besonders störend, weil der Proband zur Überschätzung der initialen Reiztemperatur neigt und dann eher ein Nachlassen der Temperaturempfindung oder Adaptation beim folgenden tonischen Reiz berichtet. Auch wurde die Empfindung der "Temperaturspitze" im Merkintervall als störend empfunden, die Probanden waren sich unsicher, welchen Wert sie sich jetzt merken sollen. Das Merkintervall wurde deshalb um 1.5 Sekunden nach dem Reizanstieg verzögert, um die Effekte des Überschwingens erst abklingen zu lassen, bevor die subjektive Beurteilung der Temperaturempfindung stattfindet.

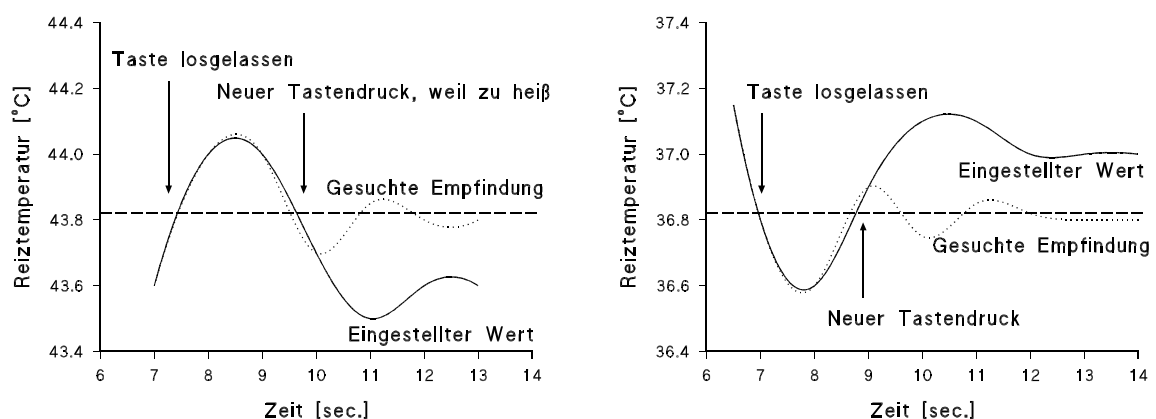


Abb. 20: Verzerrungen durch Reglerartefakte nach manuellen Regelbewegungen (Temperaturänderungsrate 0.7°C/s): a) "Heizen-Kühlen"; b) "Kühlen-Heizen"

Bei manuellen Regelbewegungen ist vor allem die ΔT -Reaktion der Sensitivierungsprozedur betroffen (vgl. 2.5.3.). Durch das Überschießen der Temperatur und durch nachfolgendes Gegenregeln kann die Einstellung des gewünschten Wertes erschwert werden (Abb. 20 a,b). Dabei ist schwer zu entscheiden, ob letztendlich eine Verzerrung für oder gegen Sensitivierung auftritt. Mit Sicherheit kann gesagt werden, dass die Variabilität der Messwerte erheblich erhöht wird. Um störende Effekte durch zu viele und zu schnelle Regelbewegungen des Probanden abzufangen, wurde nach manuellen Justierungen der Regler softwareseitig für 500 ms blockiert. Der Einfluss der durchgeführten methodischen Änderungen auf die Messbarkeit subjektiver Sensitivierung wurde schließlich in einer weiteren Pilotstudie überprüft.

4.3. Zweites Pilotexperiment zur Replikation der Severin-Studie

Die Fragestellung des zweiten Pilotexperiments ist gegenüber dem ersten Experiment weitgehend unverändert (vgl. 4.1.). Neben dem Nachweis von Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize im Sinne der Sensitivierungshypothese muss sich jetzt auch zeigen, ob die Schlussfolgerungen der technischen Revision richtig waren und die getroffenen methodischen Veränderungen einen Einfluss auf die Messbarkeit von Sensitivierung haben.

4.3.1. Methodik

In einer experimentellen Sitzung wurden $N=5$ gesunde Probanden aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München untersucht (1 Frau, 4 Männer; Alter 28-45 Jahre; 32.2 ± 5.0). Wesentliche methodische Unterschiede dieser Studie gegenüber der ersten Pilotstudie lagen in der veränderten Thermodenapplikation, den Softwaremaßnahmen zum Ausgleich der Regelschwingungen und in einer veränderten Ermittlung des Reizbereichs (Prozedur P1). Die getrennte Applikation von Grob- und Feinserie in der ersten Pilotstudie hatte sich als wenig hilfreich zur Ermittlung eines schwelennahen Bereichs erwiesen, da ein "Umschlagpunkt" von Adaptation zu Sensitivierung in keinem Fall zu bestimmen war. Im neuen Experiment wurde der schwelennahe Bereich einfach dadurch bestimmt, dass der Proband selbst eine schmerzhafteste Temperatur einstellt (selbsteingestellte Schmerzschwelle). Um diesen Temperaturwert wurden dann 9 Reizintensitäten im Abstand von 0.33°C so gruppiert, dass ein Bereich von 1°C unterhalb bis 1.67°C oberhalb der Schmerzschwelle überdeckt wird (vgl. 5.3.3.). Nach drei Selbsteinstellungen zu Beginn wurden dann diese neun Reize in aufsteigender Serie appliziert, so dass die Gesamtreizzahl von 12 Reizen nur unwesentlich geringer als in Pilotstudie 1 ist (14 Reize). Die Änderungsrate der Reize, Reizdauer und prozeduraler Ablauf sowie die Instruktionen blieben sonst wie in Pilotstudie 1, ebenso Versuchsplanung und statistische Auswertung (vgl. 4.1.).

4.3.2. Ergebnisse

Bei fast allen 5 Probanden, die in der Vorstudie untersucht wurden, konnte in diesem zweiten Experiment Sensitivierung in Form negativer ΔT -Reaktionen gemessen werden (Abb. 21 a). Ebenfalls bei den meisten Probanden ist eine kontinuierliche Abnahme von ΔT mit steigender Reizintensität zu beobachten, ein Proband

zeigt eine umgekehrte Systematik und sehr häufig ist wieder ein Rückgang der Sensitivierung beim höchsten Reiz zu beobachten (Abb. 21 b). Die Rangkorrelation zwischen Reiztemperatur und ΔT ist zwar etwas größer als in der Pilotstudie 1, jedoch nach wie vor nicht signifikant von Null verschieden ($r_s = -0.17$; $p = 0.28$). Allerdings kann der in den Einzelverläufen schon auffällige Trend der ΔT -Werte statistisch gesichert werden (Trendtest nach Page; $p < 0.001$).

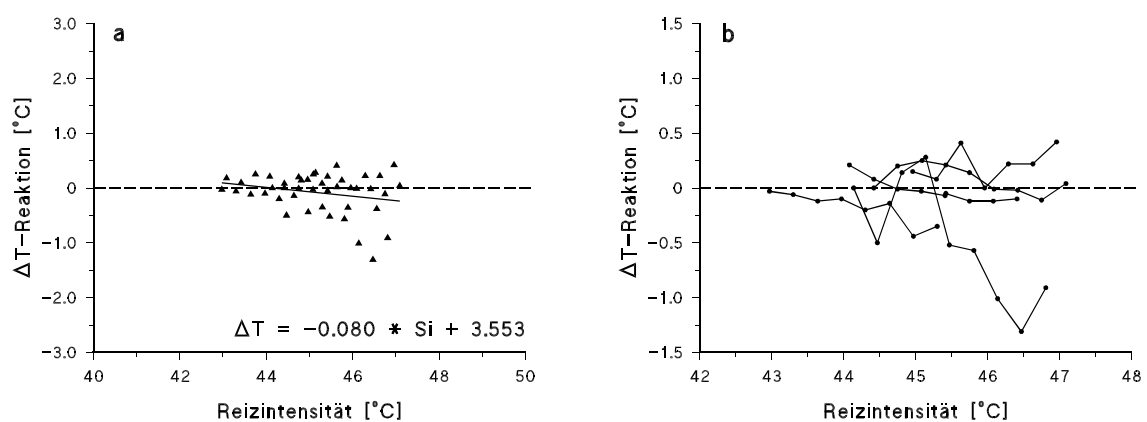


Abb. 21: ΔT -Reaktionen in Pilotexperiment 2 (N=5): a) Punktwolke; b) Einzelverläufe der Probanden

4.3.3. Schlussfolgerungen

Das augenfälligste und wichtigste Ergebnis im Vergleich zur ersten Pilotstudie ist die Messung negativer ΔT -Reaktionen, die in der ersten Studie so gut wie nicht sichtbar waren. Dies kann als indirekte Bestätigung der Hypothese verstanden werden, nach der die Temperaturen auf der Haut im ersten Experiment durch schlechten Kontakt viel geringer waren als die Sollwerte, ein Effekt der möglicherweise durch Bewältigungsverhalten der Probanden (leichte Handbewegungen) noch verstärkt wurde. Die neue Thermodenapplikation scheint die Bewegungsfähigkeit der Hand so einzuschränken, dass Veränderungen im Thermodenkontakt minimiert werden. Welchen Einfluss die Verzögerung des Merkindervalls und der Ausgleich der Regelschwingungen in der Software haben, ist schwer zu entscheiden, da der Effekt hier nicht systematisch untersucht wurde. Tatsache ist, dass die Verwirrung der Probanden über die regelbedingte "Temperaturspitze" im Merkindervall durch die Verzögerung des Intervalls beseitigt werden konnte. Zum Zeitpunkt des Intervall-

beginns war die Temperatur konstant und laut Probanden problemlos einzuschätzen, was bei der ersten Prozedur zeitweise als schwierig beurteilt wurde.

Die mittleren Abweichungen von ΔT je Reizstufe wurden zwar nicht signifikant, ebenso wenig wie die Rangkorrelation von Reizintensität und ΔT , was jedoch bei den kleinen Fallzahlen auch nicht zu erwarten war. Immerhin wurde ein hochsignifikanter Trend zur Abnahme der ΔT -Werte mit steigender Temperatur festgestellt, was im Sinne der Sensitivierungshypothese interpretiert werden kann. Nach dem anfänglichen Fehlschlag schienen diese Ergebnisse jedenfalls so ermutigend, dass die Untersuchung der Randbedingungen subjektiver Sensitivierung in einem aufwendigeren systematischen Design angemessen erschien. Die Sensitivierungsprozedur P1 wurde daraufhin lediglich um die Möglichkeit erweitert, ein subjektives Äquivalent der ΔT -Reaktion zu erfassen und als Prozedur P2 für die folgende Hauptuntersuchung übernommen.

5. Allgemeine Methodik der Hauptuntersuchung

5.1. Probanden

Gesunde: Die gesunden Probanden aller Teilstudien I-IV wurden über Aushänge an den Universitäten Mannheim und München sowie über Annoncen in Stadtzeitungen rekrutiert. Folgende Ausschlusskriterien wurden zu Beginn jeder Untersuchung, so weit dies möglich war, vom Versuchsleiter durch Erfragen abgeklärt:

- a) Neuropathische Erkrankungen und Diabetes
- b) Jegliche Medikation mit Analgetika, Psychopharmaka, Barbituraten
- c) Auffällig veränderte thermo-nozizeptive Schwellen (s.u.)
- d) Vorerfahrung mit Hitzeschmerzuntersuchungen
- e) Schwierigkeiten beim Verständnis der Prozeduren

Als Kriterium für auffällige Schwellen der Thermästhesie und Nozizeption (c) galt, dass mindestens zwei der gemessenen Schwellenwerte von Warm-, Kalt- und Schmerzschwellen (phasisch) außerhalb der Toleranzgrenzen des 95%-Normbereichs der jeweiligen Schwelle liegen. Die Normwerte und Toleranzgrenzen wurden einer Reliabilitätsstudie zu den thermo-nozizeptiven Schwellenmaßen entnommen (MÖLTNER, HÖLZL, LAUTENBACHER, ROSCHER UND STRIAN, 1993). Für die Untersuchungsdauer von ca. 60 Minuten in allen Teilstudien wurden DM 30,-- Probandengeld gezahlt.

Tabelle 2

Stichprobenbeschreibung der Gesunden in den Teilstudien

	N	Männer N (%)	Frauen N (%)	Alter Bereich; MW±SD
Teilstudie I	52	26 (50%)	26 (50%)	20-44; 28.0±7.1
Teilstudie II/III	23	14 (61%)	9 (39%)	21-47; 30.8±8.3
Teilstudie IV	12	7 (58%)	5 (42%)	22-49; 32.6±6.9

Schmerzpatienten: Alle Patienten wurden unbehandelt im Rahmen der Erstvorstellung in der Schmerzambulanz des Klinikums Mannheim untersucht. Die Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt länger als 6 Monate Schmerzen ohne eine erkennbare organische Ursache und erfüllten damit ein wichtiges Kriterium für chronischen

Schmerz. Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 6 Monaten und über 10 Jahren, überwiegend jedoch bei 2-5 Jahren. Die Ausschlusskriterien waren dieselben wie bei den Gesunden, wobei Medikation mit Analgetika wahrscheinlich nicht in jedem Falle ausgeschlossen werden konnte.

Tabelle 3

Stichprobenbeschreibung der Schmerzpatienten in den Teilstudien

	N	Männer N (%)	Frauen N (%)	Alter Bereich; MW \pm SD
Teilstudie III	30	11 (37 %)	19 (63 %)	17-77; 46.6 \pm 14.4
Subgruppen:				
Kopfschmerzen				
(SKS, Migräne)	15	5 (33 %)	10 (67 %)	17-59; 39.7 \pm 13.1
Chronische WSS	15	6 (40 %)	9 (60 %)	23-77; 53.5 \pm 12.4
Teilstudie IV	16	4 (25 %)	12 (75 %)	29-68; 46.0 \pm 10.7
Subgruppen:				
Kopfschmerzen				
(SKS, Migräne)	9	3 (30%)	6 (60%)	32-62; 44.1 \pm 8.8
Chronische WSS	5	1 (20%)	4 (80%)	29-68; 47.2 \pm 15.7
Andere Syndrome	2	-	2 (100%)	51-52; 51.5 \pm 0.7

Die Probanden aller Untersuchungsgruppen hatten entsprechend den Ausschlusskriterien hinsichtlich der im Rahmen der Studie angewendeten psychophysikalischen Untersuchungsmethoden keinerlei Vorerfahrungen. Im Verlauf des Vorgesprächs wurde allen Probanden die Natur der experimentellen Prozeduren erklärt, ohne jedoch Details der experimentellen Fragestellungen zu vermitteln. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki schriftlich eingeholt, und die Probanden wurden darüber orientiert, dass sie den Versuch jederzeit abbrechen konnten.

5.2. Apparatur

Reizgerät: Die experimentelle Hitzereizung wurde mit einer computergesteuerten Kontaktthermode durchgeführt (PATH-Tester MPI 100, Fa. Phywe, 1988, in Zusammenarbeit mit dem MPI für Psychiatrie, München), mit der die Applikation von Temperaturreizen in einem weiten Temperaturbereich von 12° bis 52°C mit einer relativen Genauigkeit von 0.05°C möglich ist. Das Gerät wurde für die neurologische Diagnostik kleiner Nervenfasern (A- δ und C-Fasern) entwickelt (GALFE, LAUTENBACHER, HÖLZL UND STRIAN, 1990). Ein Steuerrechner (PC) mit der entsprechenden Software erlaubt die Durchführung standardisierter Verfahren zur Messung von Warm- und Kaltsensibilität und Schmerzschwellen sowie eigener psychophysikalischer Prozeduren, wie der Sensitivierungsprozedur. Die Reizparameter, wie Heiz- bzw. Kühlrate (Temperaturänderungsrate [°C/s]), Reiztemperatur und Reizdauer können über eine Menü-gesteuerte Software variiert werden. Der Steuerrechner mit Bildschirm, das Thermodensteuergerät sowie Trenntransformator und Drucker sind in einem Laborwagen montiert.

Thermode: Die Kontaktthermode ist in einer Kunststoffhalbkugel auf der Armlehne des Untersuchungsstuhls integriert und ermöglicht so eine bequeme Auflage der Handfläche. Der Anpressdruck der Thermodenfläche (1.6 cm x 3.6 cm) wird dabei durch eine federnde Lagerung sowie eine Kompensationseinrichtung für das Eigengewicht des Thermodenkopfes konstant gehalten (ca. 0.4 N/cm²). Standardisierte Messorte zur Bestimmung von Warm-, Kalt- und Schmerzschwellen sind Fußrücken (Dorsum pedis) und Daumenballen (Thenar).

Probandenreaktionen: Ein am PATH-Tester angeschlossenes Tastenfeld dient sowohl zur Erfassung von Probandenreaktionen als auch zur Übermittlung von Signalen an den Probanden. Insgesamt stehen drei Reaktionstasten zur Verfügung. Mit den Tasten "HEIZEN" bzw. "KÜHLEN" kann der Proband selbst die Thermodentemperatur ändern und über eine "ANTWORT"-Taste eine erfolgreiche Einstellung quittieren. Leuchtfelder über den jeweiligen Tasten signalisieren, welche Tasten gerade bedient werden können. Im oberen Teil der Tastatur signalisieren zwei rote Leuchtfelder die Zeitdauer des Merkindervalls in der Sensitivierungsprozedur. In Teilstudie I war auf dieser Tastatur zusätzlich die grafische Ratingskala zur Einschätzung subjektiver Temperaturänderungen bei tonischer Reizung angebracht. Der Proband gab seine Schätzung verbal an den Versuchsleiter, der den Wert am Steuerrechner eingab.

In Teilstudie IV wurde das Tastenfeld vollständig durch einen Computer-Trackball ersetzt. Die diskrete Temperaturregelung mit zwei Tasten wurde zugunsten einer kontinuierlichen Regelung mit der Kugel des Trackballs aufgegeben. Vorwärts rollen der Kugel ergab eine Temperaturerhöhung und rückwärts rollen eine Temperaturerniedrigung. Die Richtung der Temperaturänderung war durch blaue und rote

Farbmarkierungen neben der Kugel angezeigt. Die beiden Tasten des Trackballs wurden entsprechend der früheren "ANTWORT"-Taste zum Bestätigen der Probandenreaktionen verwendet.

Schätzskalen: Sämtliche Schätzskalen wurden ab Teilstudie II über einen separaten Computerbildschirm dargeboten ("Probanden-Display") und mittels des jeweiligen Manipulandums, also Tastatur oder Trackball, vom Probanden bedient. Zur subjektiven Einschätzung der Reizintensität und des klinischen Schmerzes (Teilstudie III) wurden zwei Verfahren der absoluten Größenschätzung als Bildschirmskalen implementiert:

Eine gängige Form der *visuellen Analogskala* (VAS) mit zwei verbalen Ankern wurde senkrecht stehend und zur Vermeidung von Deckeneffekten nach oben offen dargeboten, soweit dies die Begrenzung des Bildschirms erlaubte (Abb. 22). Zwei Punkte der Skala wurden jeweils mit einer Zahl und einem verbalen Deskriptor verankert. Der Nullpunkt der Skala am unteren Ende war mit "Kein Schmerz" bezeichnet, der Skalenwert 100 am oberen Ende mit "Sehr starker Schmerz". Über die obere Markierung konnte etwas hinausgeregelt werden, so dass ein effektiver Skalenbereich von 0-110 Einheiten verwendet werden konnte. Die Anzeige des aktuellen Wertes erfolgt mit einem hellen Balken, der innerhalb der Begrenzung der Skala mit dem jeweiligen Manipulandum bewegt werden konnte.

Als weiteres Verfahren der Größenschätzung wurde eine *Kategorienunterteilungsskala* (HELLER, 1985) verwendet, die auf einer sequentiellen Einschätzung der Reizintensität auf einer Grob- und auf einer Feinskala beruht. Die Grobskala besteht aus fünf verbal verankerten Kategorien, zwischen denen der Proband eine erste Auswahl der Schmerzintensität treffen muss (Abb. 23). Nach Auswahl der Grobkategorie wird zusätzlich eine numerische Ratingskala von 0-10 dargeboten, auf der eine weitere Differenzierung innerhalb der gewählten Kategorie vorgenommen wird (Abb. 23). Das Verfahren stellt somit eine Kombination aus Kategorialskala und Größenschätzung dar. Beide Subskalen der Kategorienunterteilung wurden senkrecht auf dem Bildschirm angeordnet. Da die Grobskala wiederum nach oben offen ausgeführt wurde, also eigentlich 6 Kategorien zur Wahl stehen, ergibt sich ein Skalenbereich von 0-60 Einheiten.

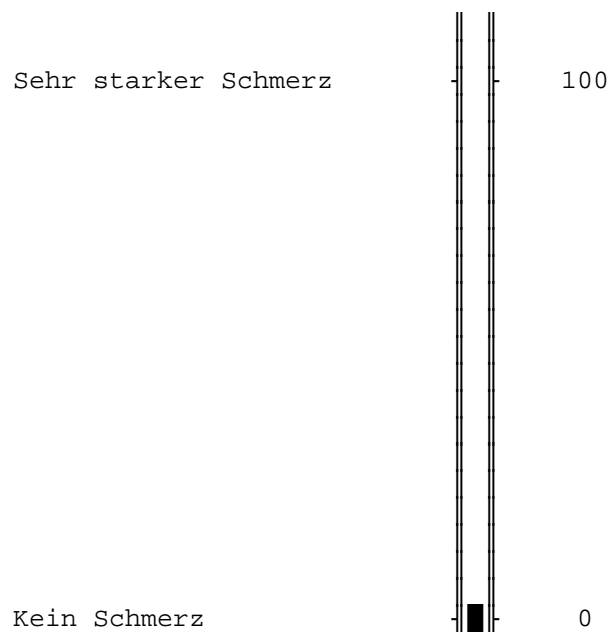


Abb. 22: Visuelle Analogskala als Bildschirmskala

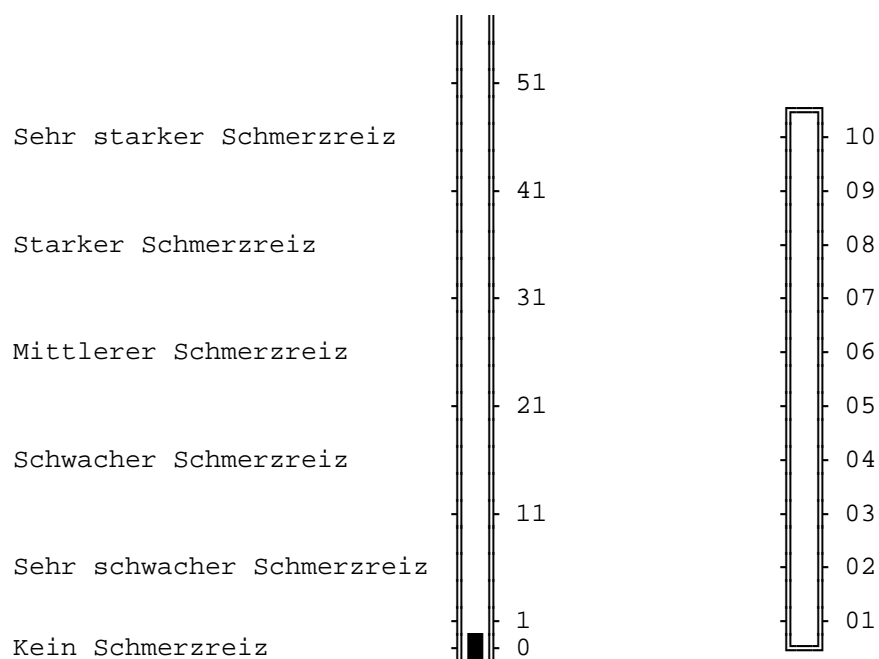


Abb. 23: Kategorienunterteilung als Bildschirmskala

Die Einschätzung relativer Empfindungsänderungen im Verlauf tonischer Reize bei der Sensitivierungsprozedur erfolgt auf einer wiederum senkrecht stehenden grafischen Ratingskala, mit dem Nullpunkt in der Mitte, einer nach oben positiven Teilung und einer nach unten negativen Teilung in $1/10^{\circ}\text{C}$ (Abb. 24). Die Skala umfasste insgesamt einen Bereich von -0.55°C bis $+0.55^{\circ}\text{C}$. Dieser Bereich wurde aufgrund der ΔT -Daten aus der SEVERIN-Studie (1985) gewählt. Die Bezeichnung der Skaleneinheit in $1/10^{\circ}\text{C}$ sollte die Aufmerksamkeit der Probanden vorzugsweise auf kleine Empfindungsschwankungen richten und zusätzlich eine subjektive Vorstellung von der Beziehung solcher Modulationen zum physikalischen Reiz vermitteln. Damit über die Anwendung der korrekten Richtung der Skala kein Zweifel aufkommen konnte, wurde der positive Ast mit der Bezeichnung "Wärmer als im Merkindervall" versehen und der negative Ast mit "Kälter als im Merkindervall". Der Nullpunkt war mit "Gleich heiß wie im Merkindervall" bezeichnet. Positive Skalenwerte indizieren also eine Zunahme der Intensitätsempfindung oder Sensitivierung und negative Werte ein Nachlassen der subjektiven Reizintensität ~~Adaptation~~.

In Teilstudie IV wurde die subjektive Empfindungsänderung im Verlauf tonischer Reize nicht mehr durch einen Vergleich mit einem Merkindervall gemessen, sondern durch die Darbietung und Einschätzung des Temperaturunterschiedes ΔT , der im Verlauf eines kontinuierlichen Trackings produziert wurde (vgl. 9.2.2.). Die grafische Ratingskala zur Beurteilung der Empfindungsänderung ΔE blieb jedoch im wesentlichen die gleiche (Abb. 25). Durch den Wegfall des Merkindervalls mussten lediglich die verbalen Anker geändert werden in "Wärmer geworden" im positiven Ast der Skala und "Kälter geworden" im negativen Teil der Skala. Zusätzlich wurde die Skala auf einen Bereich von -1.2°C bis $+1.2^{\circ}\text{C}$ erweitert, da in Teilstudie IV durch eine Übungsprozedur (vgl. 9.2.2.) die Nutzung eines größeren Skalenbereichs angeregt werden sollte.

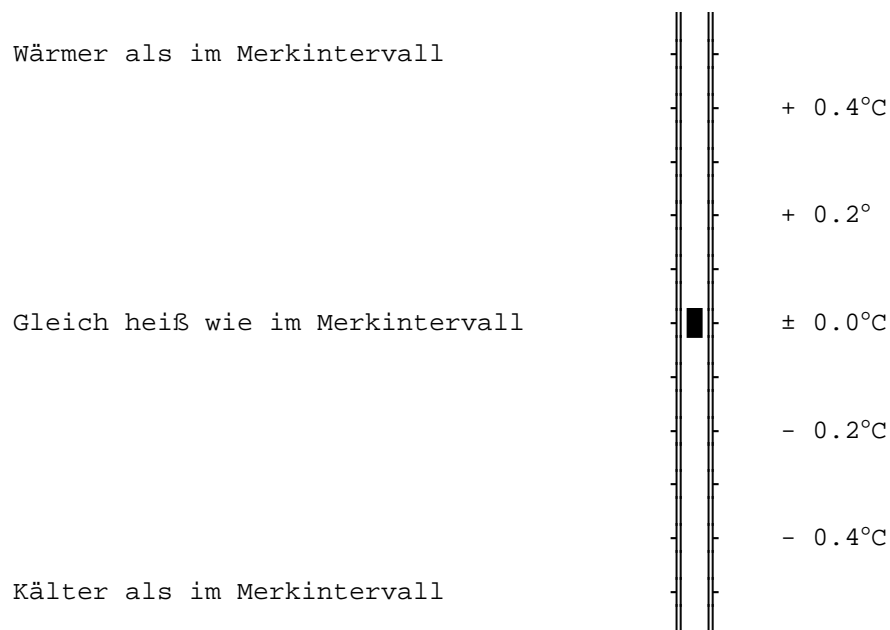


Abb. 24: Grafische Ratingskala 1 für ΔE -Reaktion

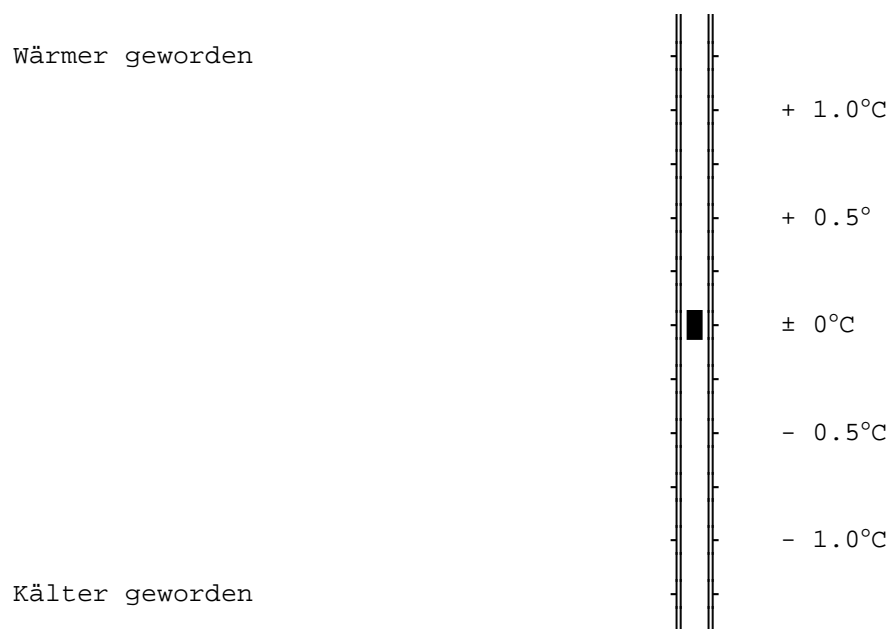


Abb. 25: Grafische Ratingskala 2 für ΔE -Reaktion

Alle Skalen werden in konsistenter Weise über die Tasten des Tastenfeldes oder über die Kugel des Trackballs gesteuert. Dies bedeutet, dass "Hochregeln" mit dem Manipulandum für "Warm" verbunden wurde und "Herunterregeln" mit der Taste oder der Bewegungsrichtung der Trackball-Kugel für "Kalt". Der Proband hat über den Anzeigebalken der jeweiligen Skala ein kontinuierliches visuelles Feedback seiner Regelbewegung. Ein korrekt eingestellter Skalenwert wird über die "ANTWORT"-Taste bestätigt. Die erhobenen Skalenwerte werden vom Steuerrechner automatisch gespeichert.

5.3. Psychophysikalische Basisprozeduren

5.3.1. Messung der Warm- und Kaltsensibilität

Die Warm- und Kaltschwellen werden in allen Teilstudien mit einem Verfahren des "ebenmerklichen Unterschiedes" gemessen. Dabei wird die Haut am Reizort mit der Kontaktthermode auf eine konstante Ausgangstemperatur gebracht, die im Neutralbereich der Haut für Warm- und Kaltempfindungen liegt (32°C). Nach Instruktion des Probanden (vgl. Anhang A.1.) werden von dieser Grundtemperatur aus zwei Übungsreize und anschließend weitere 7 Warm- und 7 Kaltreize mit konstanter Heiz- bzw. Kühlgeschwindigkeit von 0.7°C/s gegeben. Jeder Reiz wird durch einen tiefen Ton angekündigt. Um mögliche Reaktionszeiteinflüsse zu kontrollieren, folgt der Reiz dem Ton in nicht gleich bleibendem zeitlichen Abstand, so dass der Proband keine Erwartung über den Reizbeginn aufbauen kann. Sobald der Proband eine Temperaturveränderung spürt, drückt er die Antworttaste auf dem Tastenfeld und löst damit einen zweiten, höheren Ton aus. Damit ist ein Reiz beendet, und die Ausgangstemperatur der Thermode wird wieder eingestellt. Das Steuerprogramm registriert zum Zeitpunkt der Tastenreaktion die Temperaturdifferenz der aktuellen Temperatur zur Ausgangstemperatur des Reizes. Aus den gemessenen Temperaturdifferenzen wird jeweils der Mittelwert für die sieben Warm- bzw. die sieben Kaltreize gebildet. Diese beiden Werte dienen als Maß für Warm- bzw. Kaltschwelle.

5.3.2. Messung der Schmerzsensibilität mit phasischen und tonischen Reizen

Phasische Schmerzschwelle: Die Schmerzschwelle wird bei diesem Grenzverfahren mit phasischen Reizen, die jeweils weniger als 10 Sekunden dauern, bestimmt. Als

konstante Ausgangstemperatur wird eine Temperatur von 40°C gewählt, um die gesamte Stimulationsdauer je Reiz nicht durch eine zu lange Anstiegszeit, wie sie beispielsweise von 32°C aus resultieren würde, übermäßig zu verlängern. Der Proband wird wiederum ausführlich instruiert (vgl. Anhang A.2.). Nach einem tiefen Ton als Ankündigungsreiz beginnt der Reizanstieg mit konstanter Heizgeschwindigkeit von 0.7°C/s. Der Zeitpunkt des tatsächlichen Reizbeginns wird wie bei den thermozeptiven Schwellen zufällig variiert, um Reaktionszeiteffekte zu minimieren. Der Proband drückt beim ersten Auftreten einer Schmerzempfindung die Antworttaste und beendet damit gleichzeitig den Reizanstieg. Die Thermodentemperatur beim Abbruch des Reizes wird als Schwellenwert gespeichert. Insgesamt werden nach diesem Verfahren 9 Reize gegeben, wobei der erste Reiz ein Übungsreiz ist und die folgenden drei Reize zur Gewöhnung durchgeführt werden. Der Mittelwert der gemessenen Schwellen über die letzten 5 Durchgänge wird als Maß für die phasische Schmerzschwelle verwendet.

Selbsteingestellte und tonische Schmerzschwelle: Diese beiden Schmerzschwellen werden im Rahmen der Sensitivierungsprozedur erhoben, da der prozedurale Ablauf bei beiden Messverfahren mit dem Reizprotokoll der "subjektiven Sensitivierung" identisch ist (vgl. Kap. 6.2.2.). Von der Ausgangstemperatur 40°C aus stellt der Proband selbst eine gerade schmerzhaft Temperatur an der Thermode ein, die nach Drücken der Antworttaste für 30 sec. konstant gehalten wird (selbsteingestellte Reiztemperatur T1). Am Ende dieser tonischen Reizung wird der Proband aufgefordert, eine Nachjustierung der Temperatur auf eben diesen schmerzhaften Punkt vorzunehmen (nachgeregelte Endtemperatur T2). Der Mittelwert zweier solcher Temperaturen T1 wird als "selbsteingestellte Schmerzschwelle SS_{SE}" bezeichnet, der Mittelwert der korrespondierenden Endtemperaturen T2 als "tonische Schmerzschwelle SS_{TON}". Für die Schwellenmaße werden die letzten beiden von insgesamt drei Selbsteinstellungen des Probanden herangezogen, wobei der erste Reiz zur Probe und zur Gewöhnung dient. Erfahrungsgemäß stabilisiert sich das Regelverhalten der Probanden dann bei den beiden folgenden Reizen. Um die Gesamtzahl tonischer Reize möglichst gering zu halten, wurde auf die Messung weiterer Selbsteinstellungen zur Bestimmung der tonischen Schwelle verzichtet.

5.3.3. Sensitivierungsprozedur P2

Die Prozedur P2 der "subjektiven Sensitivierung" entspricht einer Weiterentwicklung des ursprünglichen Verfahrens von SEVERIN ET AL. (1985) und der in den Vorstudien eingesetzten Prozeduren P0 und P1 (Abb. 26). Im Verlauf einer Untersuchung werden insgesamt 12 tonische Temperaturreize in einem für jeden Pro-

banden individuell ermittelten Temperaturbereich nahe der Schmerzschwelle appliziert. Der Proband stellt bei den ersten drei Reizen zunächst selbst mit Hilfe des Tastenfeldes eine "gerade schmerzhaft Temperatur" ein und bestätigt die erfolgreiche Justierung mit einem Tastendruck. Die aktuelle Thermodentemperatur wird nun über insgesamt 30 Sekunden tonische Reizung konstant gehalten. Die ersten 5 Sekunden dieses Reizes bezeichnen ein "Merkintervall", in welchem der Proband sich die Empfindung am Reizort einprägt. Am Ende des tonischen Reizes wird der Proband aufgefordert, mit Hilfe einer auf einem Computerschirm dargebotenen graphischen Ratingskala zu schätzen, wie sich für ihn die Temperaturempfindung im Vergleich zum Merkintervall verändert hat (ΔE -Reaktion). Unmittelbar danach führt der Proband eine Nachregulierung der Thermodentemperatur auf die anfängliche Empfindung während des Merkintervalls aus (ΔT -Reaktion). Nach dieser Einstellung wird die Thermodentemperatur automatisch auf den Ausgangswert von 40°C zurückgeregelt. Zum Abschluss des Durchgangs wird die maximale Schmerzhaftigkeit des Hitzereizes auf einer nach oben offenen visuellen Analogskala (VAS) eingeschätzt. Nach einer kurzen Pause von 20 Sekunden erfolgt dann der nächste Reiz.

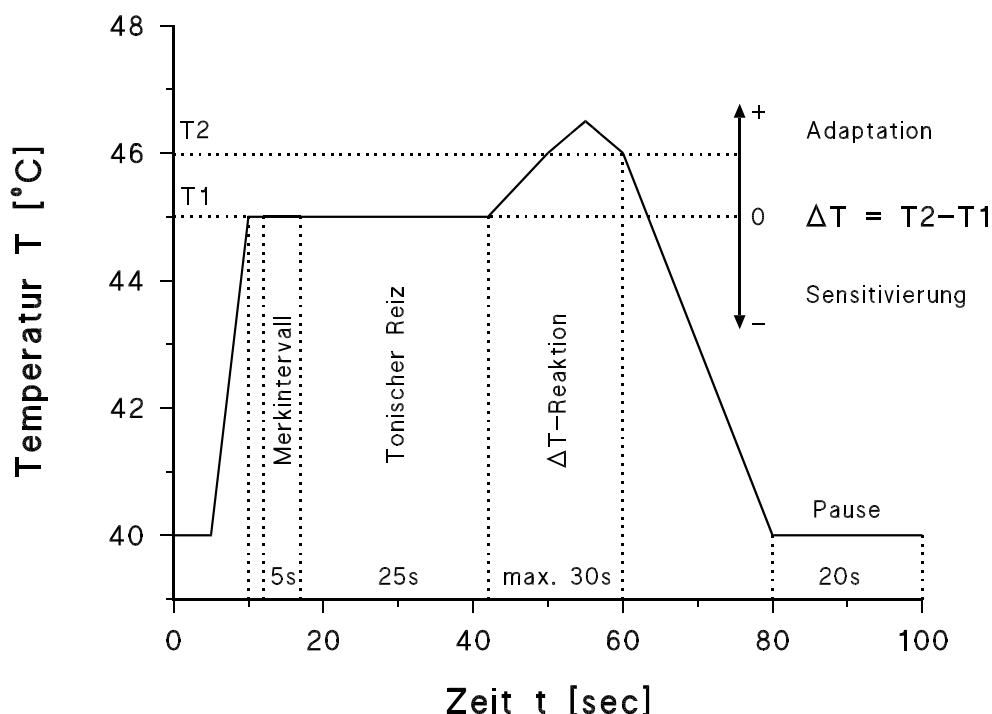


Abb. 26: Prozedur P2 der "subjektiven Sensitivierung"

Die drei "*Selbsteinstellungen*" zu Anfang dienen, wie bereits beschrieben, zur Messung von selbsteingestellter und tonischer Schmerzschwelle. Zusätzlich dient die letzte selbsteingestellte Schmerzschwelle SS_{LSE} als individueller Bezugspunkt für die nun folgenden 9 Reize, die vom Steuerrechner als so genannte "*Festreize*" vorgegeben werden. Die Intensitäten dieser Reize werden nach einem bewährten Verfahren zur Ermittlung eines Temperaturbereichs nahe der Schmerzschwelle individuell kalibriert. Die "gerade schmerzhaft" Temperatur zu Beginn des letzten der drei selbsteingestellten Reize SS_{LSE} wird dabei als Bezugspunkt für eine Gruppierung der 9 folgenden Festreize um diesen Temperaturwert verwendet (Abb. 27). Drei Reize in Abständen von 0.33°C werden unterhalb des Schwellenwertes SS_{LSE} appliziert und fünf Reize im selben Intervallabstand oberhalb, so dass ein schwellennaher Bereich von 2.67°C von den Festreizen überdeckt wird. Die Abfolge der Festreize entspricht einer Pseudo-Zufallsfolge, bei der zum einen zu große Temperatursprünge zwischen aufeinander folgenden Reizen vermieden werden und zum anderen ähnliche Reizintensitäten nicht aufeinander folgen dürfen. Als Messwerte jedes einzelnen Reizes werden die initiale Reiztemperatur $T1$, die nachgeregelte Temperatur $T2$ sowie deren Differenz ΔT , die Einschätzung der Temperaturänderung auf der grafischen Ratingskala ΔE sowie die absolute Größenschätzung des Reizes vom Steuerrechner gespeichert.

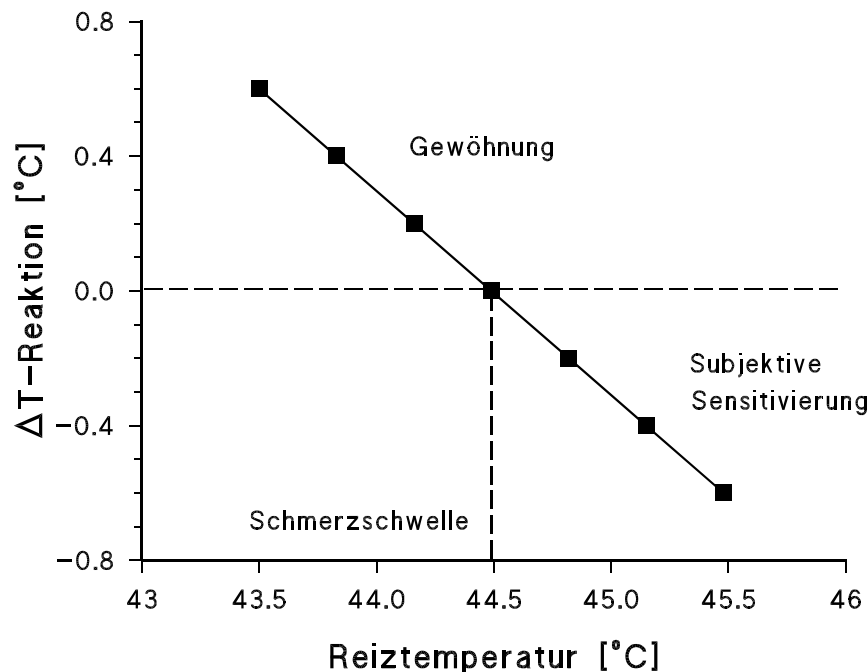


Abb. 27: Reizanordnung in der Sensitivierungsprozedur P2. Die Gerade gibt den in der Sensitivierungshypothese postulierten Zusammenhang von ΔT und Reiztemperatur wieder.

5.4. Untersuchungsablauf

Der Ablauf der experimentellen Untersuchung ist in wesentlichen Teilen in allen vier Teilstudien sehr ähnlich (Tab. 4). Nach dem Vorgespräch, in dem durch den Versuchsleiter ein Teil der Ausschlusskriterien abgeklärt und das schriftliche Einverständnis des Probanden eingeholt wurden, wird der Proband mit der experimentellen Anordnung vertraut gemacht. Die Funktionen von Reizgerät und Thermode, von Steuerrechner, Probanden-Bildschirm und Tastenfeld bzw. Trackball werden kurz erläutert. In Teilstudie III werden die Patienten an dieser Stelle mit den Bildschirmskalen vertraut gemacht, um dann gleich die Einschätzung des aktuellen klinischen Schmerzes auf der Größenschätzskala (VAS) und in der Münchner Schmerzwortskala (MSS) vorzunehmen. Danach werden in allen Teilstudien Warm- und Kaltschwellen sowie die phasische Schmerzschwelle am Thenar der dominanten Hand mit den entsprechenden Prozeduren gemessen (vgl. 5.3.1.).

Nach Bestimmung der Schwellen folgt eine kurze Pause, in der bei den Teilstudien I-III die Instruktionen zur Sensitivierungsprozedur P2 gegeben werden und in Teilstudie IV die Instruktion zur freilaufenden Sensitivierungsprozedur OP1 (vgl. Anhang A.3.; A.4.). Danach wird die jeweilige Sensitivierungsprozedur möglichst zügig durchgeführt.

In den Teilstudien I und II wird die gesamte Sensitivierungsprozedur nach einer kurzen Pause nochmals wiederholt. In Studie I erfolgt die Messwiederholung am selben Reizort, also an der dominanten Hand, in Studie II kontralateral des ersten Messorts, der entsprechend Blockplan der rechte oder linke Thenar gewesen sein kann.

In Teilstudie III wird noch das Herstellungsverfahren des klinischen Schmerzes durchgeführt; danach ist die Untersuchung beendet.

In Teilstudie IV wird eine weitere Sitzung an einem anderen Tag angesetzt, bei der eine andere Reizintensität als in der ersten Sitzung untersucht wird (vgl. 9.).

Tabelle 4*Untersuchungsablauf und Reizzahl in den vier Teilstudien*

Prozedur / Testverfahren	Reize	TS 1	TS 2	TS 3	TS 4
Klinisches Schmerzrating SR_{KLIN}				x	
MSS - Klinischer Schmerz				x	
Warmschwelle	8	x	x	x	x
Kaltschwelle	8	x	x	x	x
phasische Schmerzschwelle SS_{PHAS}	9	x	x	x	x
Prozedur P2 - Messung t1 - mit selbsteing. Schmerzschwelle SS_{SE} & tonischer Schmerzschwelle SS_{TON}	3 SE 9 FR	x x x	x x x	x x x	
Prozedur P2 - Messung t2 - mit selbsteing. Schmerzschwelle SS_{SE} & tonischer Schmerzschwelle SS_{TON}	3 SE 9 FR	x x x	x x x		
Prozedur OP1 - Messung t1 ¹	60/30 ²				x
Herstellungsverfahren klin. Schmerz	2			x	
MSS - Experimenteller Schmerz			x		

¹ Messung t2 wird bei OP1 an einem anderen Tag durchgeführt² Abgekürzte Untersuchung bei Patienten

Zum Schluss jeder Untersuchung wird der jeweilige Reizort auf Rötung der Haut und mögliche Erythembildung untersucht. Im Zweifelsfalle erfolgt eine Behandlung der Haut mit einer entzündungshemmenden Salbe. Soweit es die Untersuchungsdesigns erlauben, werden in einem abschließenden Gespräch Fragen des Probanden beantwortet und Erläuterungen zu den Ergebnissen gegeben. Die Gesamtdauer der Untersuchung ist bei allen Teilstudien etwa 60-70 Minuten.

5.5. Statistische Auswertung

Die *faktoriellen Designs* mit Messwiederholung werden, soweit möglich, mit multivariaten Varianzanalysen (MANOVA) ausgewertet. Wenn für einige abhängige Variablen die Verteilungsannahmen der parametrischen Testverfahren nicht zutreffen, werden für die statistische Auswertung verteilungsfreie Verfahren herangezogen. Dazu werden bei den mehrfaktoriellen Designs die Daten um die jeweils nicht interessierenden Effekte bereinigt (Datenalignment) und über die Ränge der Residuen H-Tests gerechnet. Insofern nur Haupteffekte interessieren, wird auf das komplexe Alignment des vollständigen Designs verzichtet, und es werden separate Analysen für die Designzellen durchgeführt.

Alle *Gruppenvergleiche* der Zweigruppenversuchspläne werden mit dem U-Test (Mann & Whitney) bei einem Alpha-Risiko von 5% durchgeführt. Für die *Vergleiche abhängiger Daten* wird der Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon bei einem Alpha-Risiko von 5% verwendet. Zum Nachweis von Empfindungsänderungen während tonischer Stimulation wird für jede Festreizstufe mit dem Wilcoxon-Test geprüft, ob sich die abhängigen Parameter ΔT und ΔE signifikant von 0 unterscheiden. Wegen der simultanen Testung wird eine Bonferroni-Adjustierung des Alpha-Risikos auf 0.6% vorgenommen. Auch die Gruppenvergleiche der Wahrnehmungsveränderungen während tonischer Reizung werden mit multiplen Tests (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt und deshalb mit einem adjustierten Alpha-Niveau von 0.6% beurteilt.

Zusammenhangsmaße werden wegen häufig vorkommenden Ausreißerwerten in den Daten durchgehend als Rangkorrelationen (Spearman) angegeben und ggfs. mit nicht-parametrischen Trendtests weiter differenziert. Um die individuellen psychometrischen Funktionen zu erhalten, wird zum einen die Reizintensität der tonischen Reize relativ zur individuell definierten Schmerzschwelle SS_{LSE} angegeben und zum zweiten werden die Zusammenhangsmaße zwischen den Kennwerten der Anpassungsprozesse und den Parametern von Intensität und Schmerzhaftigkeit der Reize individuell ermittelt und nach Fisher-Z-Transformation zu den Gruppenmitteln zusammengefasst. Die Korrelationen für den Datenpool werden jeweils zum Vergleich angegeben.

Signifikanzniveaus werden, sofern nicht anders gekennzeichnet, nach gängiger Konvention gekennzeichnet (* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$). In Tabellen und Textangaben wird, sofern nicht anders angegeben, für Bereich, Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (S.D.) das folgende Format eingehalten: "Min. - Max.; MW \pm S.D.". Bei verteilungsfreien Prüfstatistiken wird diesem Format zusätzlich der Median beigelegt. Das Format der in den Ergebnisteilen abgebildeten Box-Diagramme ist im Anhang (Anhang B) angegeben.

Tabelle 5*Übersicht der unabhängigen Variablen der vier Teilstudien*

<i>Unabhängige Variablen</i>	Teilstudie	Faktor	Stufen	Einheit
Temperaturänderungsrate	I	TÄR	0.3, 0.7	°C/s
Variation des tonischen Reizes	I	VAR	VJ, VN	-
Reizintensität relativ	I-IV	S _I	9	°C
Messwiederholung	I, II	T	t1, t2	-

Tabelle 6*Übersicht der abhängigen Variablen der vier Teilstudien*

<i>Abhängige Variable</i>	Bezeichnung	Bereich	Einheit
Phasische Schmerzschwelle	SS _{PHAS}	40-50	°C
Selbsteingestellte Schmerzschwelle	SS _{SE}	40-50	°C
Tonische Schmerzschwelle	SS _{TON}	40-50	°C
Verhaltensmaß der Wahrnehmungs- veränderung bei tonischen Reizen	ΔT - Reaktion	± 1.0	°C
Subjektive Wahrnehmungsveränderung im Verlauf tonischer Reize	ΔE - Reaktion	± 0.6	°C
Visuelle Analogskala exp. Schmerz	SR _{VAS}	0-100 ¹	a.u.
Kategorienunterteilung exp. Schmerz	SR _{KAT}	0- 50 ¹	a.u.
Visuelle Analogskala klin. Schmerz	SR _{KLIN}	0-100 ¹	a.u.
Herstellungsverfahren klin. Schmerz	HER _{KLIN}	40-50	°C
Sensorische Subskala MSS ²	MSS _{SENS}	0-42	a.u.
Affektive Subskala MSS ²	MSS _{AFF}	0-14	a.u.
Evaluative Subskala MSS ²	MSS _{EVAL}	0-5	a.u.
Gemischte Subskala MSS ²	MSS _{GEM}	0-17	a.u.
Globaler Schmerzindex MSS ²	MSS _{GES}	0-78	a.u.

¹ Skala nach oben offen konstruiert² Teilstudie II: Experimenteller Schmerz - Teilstudie III: Klinischer Schmerz

6. Teilstudie I: Aufbau und Prüfung eines experimentellen Schmerzmodells mit tonischen Hitzereizen

6.1. Fragestellung

Die Teilstudie I soll die methodischen und prozeduralen Voraussetzungen für eine Operationalisierung der Kennwerte von Anpassungsprozessen an lang andauernde Schmerzreize im tonischen Hitzereizmodell schaffen. Das wichtigste Untersuchungsziel ist deshalb die Replikation der Ergebnisse der Studie von SEVERIN ET AL. (1985) zur subjektiven Sensitivierung. Demnach sollten Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize nachweisbar sein, die zudem noch eine funktionale Beziehung zu Schmerzschwelle und Reiztemperatur aufweisen sollten (vgl. 2.5.3.). Der Einfluss weiterer physikalischer Randbedingungen der Sensitivierungsprozedur wird mit dem Ziel der prozeduralen Optimierung untersucht. Es soll vor allem geklärt werden, unter welchen Bedingungen subjektive Sensitivierung am ehesten messbar ist und welche Operationalisierung der Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Reize zur Abbildung der subjektiven Sensitivierung am ehesten geeignet erscheint. Schließlich wird das ursprüngliche Rational der Sensitivierungsprozedur, das die Messung einer durch psychologische Urteilstendenzen "unverzerrten Schmerzschwelle" ermöglichen sollte, nochmals eingehend betrachtet. Voraussetzung dieser Hypothese ist die Existenz einer individuellen psychometrischen Funktion, mit der ein Übergangsbereichs von Gewöhnung zu subjektiver Sensitivierung bei individuell unterschiedlichen Ausgangstemperaturen definiert werden kann. Dies soll überprüft werden; falls solche Funktionen zu bestimmen sind, wird der Zusammenhang der als "Umschlagpunkt" von Gewöhnung zu subjektiver Sensitivierung bestimmten "unverzerrten" Schwelle mit subjektiven Schmerzschwellen verglichen. Über eine mehr explorative Analyse der Sensitivierungsparameter werden weitere Hinweise gesucht, die Aufschluss über die Natur der bei der subjektiven Sensitivierung beteiligten Sensibilisierungsprozesse geben könnten.

Randbedingungen von Gewöhnung und subjektiver Sensitivierung

Neben den physikalischen Bedingungen der Reizintensität und der Reizdauer wurden im SEVERIN'schen Experiment auch der *Einfluss der Temperaturänderungsrate (TÄR)* auf die Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize untersucht. Mit zunehmender Änderungsrate, also mit schnellerem Reizanstieg, wurde in dieser Studie eher Gewöhnung im Verlauf tonischer Reize gefunden (vgl. 2.5.3.). Subjektive Sensitivierung trat vor allem bei langsamen Änderungsraten auf. Als Ursache für diesen Trend wurde für die schnelleren Änderungsraten eine subjektive Überschätzung der anfänglichen Reiztemperatur infolge des schnellen Temperaturanstiegs vermutet. Diese initiale Überschätzung der Empfindung führt dann am En-

de des tonischen Reizes zu einem verstärkten Hochregeln der Temperatur bei der so genannten ΔT -Reaktion, bei der ja die anfängliche Reiztemperatur reproduziert werden soll (vgl. 2.5.3.). Folgt man dieser Logik, dann müsste sich dieser Effekt bei noch schnelleren Änderungsgeschwindigkeiten, als in der SEVERIN-Studie verwendet wurden (0.05 - 0.30°C/s), fortsetzen und verstärken. Unter solchen Bedingungen müsste dann vermehrt Gewöhnung und weniger subjektive Sensitivierung auftreten. Allerdings ist es nicht sinnvoll, im Sinne einer besseren Messbarkeit von subjektiver Sensitivierung die TÄR zu verkleinern. Kleine TÄR haben den Nachteil, dass der Reizanstieg zur gewünschten Reiztemperatur sehr lange dauert; als Folge entsteht eine Konfundierung von Einflüssen der Reizintensität und Effekten der Reizdauer. Bei einer langsamen TÄR von 0.1°C/s bedeutet beispielsweise ein Anstieg von einer Ausgangstemperatur von 40°C auf eine Reiztemperatur von 45°C eine Gesamtdauer des Reizanstiegs von 50 Sekunden, ein Zeitraum der im Vergleich zur Dauer der anschließenden tonischen Reizphase von 30 Sekunden nicht vernachlässigt werden kann. Ein Reiz der noch 1°C höher ist, hat einen um 10 Sekunden längeren Reizanstieg, bei einer von der Endtemperatur nicht sehr verschiedenen Temperatur. Außer dieser Konfundierung wird bei langsamen TÄR die Gesamtdauer der Stimulation so extrem verlängert, dass eine weitere Konfundierung der gesuchten schwelennahen Sensibilisierung mit den langfristigen Effekten tonischer Hitzereize, wie primärer oder sekundärer Hyperalgesie, möglich wäre (vgl. 2.5.3.). Schnellere TÄR wären aus den o.g. Gründen vorzuziehen, sofern nicht dadurch die Messbarkeit von subjektiver Sensitivierung schlechter wird, wie in der SEVERIN-Studie bereits angedeutet. Die Anwendbarkeit schnellerer TÄR ist deshalb empirisch zu prüfen. Eine technische Beschränkung der TÄR ergibt sich aus der Leistungsfähigkeit der Reizmaschine, die theoretisch Änderungsraten bis maximal 2°C/s ausführen kann. Die technische Revision zeigte jedoch, dass eine genaue, artefaktfreie Reizausführung nur bis 1°C/s möglich ist (vgl. 4.2.).

Eine methodische Beschränkung der TÄR ist aus den Befunden zu systematischen Verzerrungen bei der Bestimmung von Schmerzschwellen infolge Reaktionszeitartefakten abzuleiten (YARNITSKY & OCHOA, 1990). Solche Verzerrungen treten vor allem bei Grenzverfahren auf und nehmen mit steigenden TÄR zu. Bei solchen Verfahren quittiert der Proband während eines automatischen Reizanstiegs das Erreichen des korrekten Empfindungspunktes, beispielsweise der Schmerzschwelle, mit einer Tastenreaktion. Während der Reaktionszeit, die zur Ausführung des Tastendrucks benötigt wird, steigt die Temperatur jedoch weiter an. Beim Betätigen der Taste wird dann eine Reizintensität registriert, die etwas über der Intensität beim "korrekten" Empfindungspunkt liegt. In Abhängigkeit von der Änderungsgeschwindigkeit werden Schwellen mit Grenzverfahren demnach überschätzt. Solche Effekte müssen sowohl bei der Messung von Schmerzschwellen mit

phasischen Reizen als auch bei den Selbsteinstellungen tonischer Reize bei der Sensitivierungsprozedur in Betracht gezogen werden. Für die Messung phasischer und tonischer Schmerzschwellen sollten außerdem die gleichen Änderungsraten des Reizes angewendet werden, um den Vergleich dieser Schwellen zu ermöglichen. In der Studie von SEVERIN ET AL. (1985) wurden vor allem die Effekte langsamer TÄR ($0.05 - 0.3^{\circ}\text{C/s}$) untersucht, in der Studie von YARNITSKY & OCHOA (1990) der Einfluss mittlerer bis schneller Raten ($0.5 - 2^{\circ}\text{C/s}$). In Teilstudie I werden aufgrund der diskutierten Punkte die Effekte mittlerer Änderungsraten ($0.3 - 0.7^{\circ}\text{C/s}$) auf die behavioralen und subjektiven Kennwerte der Wahrnehmungsveränderungen bei tonischen Reizen untersucht, um diesen Parameter zu optimieren.

Der Einfluss von Reizvariationen

Eine Kernfrage der Sensitivierungshypothese ist, ob die als Ursache der subjektiven Sensitivierung angenommenen sensorischen Prozesse der zeitlichen Summation oder der Bahnung nozizeptiver Afferenzen dem subjektiven Urteil überhaupt zugänglich sein können. Diese Frage kann auf der Basis der Psychophysik alleine wahrscheinlich nicht beantwortet werden; hierzu wären ergänzende Daten aus mikroneurografischen Studien erforderlich.

Eine Möglichkeit, mit der immerhin Anhaltspunkte zu diesem Problem gewonnen werden können, ist die Einführung einer kontrollierten Störgröße beim physikalischen Reiz. Beispielsweise könnte der tonische Reiz von kleinen, regelmäßigen Temperaturschwankungen überlagert sein, deren Amplituden an der Wahrnehmungsschwelle liegen. Da die absolute Reizintensität durch solche geringen Temperaturschwankungen kaum verändert wird, sollten die Einflüsse zeitlicher Summation und Bahnung unverändert sein. Die Art und Weise, in der ein solches Störsignal die Wahrnehmung subjektiver Sensitivierung beeinflusst, könnte Hinweise auf zugrunde liegende Verarbeitungsprozesse liefern. Folgende Ereignisse und Interpretationen sind denkbar:

a) Der Störreiz hat keinen Effekt auf die subjektive Sensitivierung. Dies kann bedeuten, dass die Störung entweder nicht wahrgenommen wird, oder dass trotz physikalischer Reizvariation die Ursache der subjektiven Sensitivierung im Sinne zeitlicher Summation unverändert ist. Dies wäre immerhin ein Indiz für die Wahrnehmbarkeit der Summationsprozesse, die von einem parallel auftretenden peripher-sensorischen Ereignis vollkommen ungestört bleiben.

b) Wenn der Störreiz dagegen einen Einfluss auf die subjektive Sensitivierung hat, würde dies für eine peripher-sensorische Interpretation subjektiver Sensitivierung sprechen. Subjektive Sensitivierung im Sinne von Summation sollte durch kleine Temperaturänderungen unverändert bleiben. Wenn trotzdem eine Be-

einflussung subjektiver Sensitivierung durch die Reizvariation messbar ist, so könnte dies gegen die Wahrnehmbarkeit von Summation sprechen, bzw. gegen die Interpretation subjektiver Sensitivierung im Sinne zeitlicher Summation.

c) Eine eher psychologische Interpretation der Effekte physikalischer Reizvariation bezieht sich auf Erwartungen in der Wahrnehmung, so genannte "sets". Kleine Schwankungen der Intensität tonischer Reize könnten den Wahrnehmungs-"set" der Probanden so verändern, dass die Detektion kleiner Reizveränderungen begünstigt wird. Eine solche Interpretation würde bedeuten, dass unter der Bedingung einer wahrnehmbaren Störgröße Gewöhnung und subjektive Sensitivierung eher berichtet werden, weil der Proband Veränderungen der Reizgröße erwartet. In diesem Falle wäre allerdings nicht nur die subjektive Sensitivierung betroffen, sondern auch Gewöhnung müsste häufiger wahrgenommen oder berichtet werden.

6.2. Methodik

6.2.1. Allgemeine Methodik

Es wurden ausschließlich gesunde Probanden untersucht (vgl. 5.1.). Die experimentellen Basisprozeduren für Warm-, Kalt-, und Schmerzsensibilität wurden verwendet, ebenso wie die Sensitivierungsprozedur P2 (vgl. 5.3.3.). In Teilstudie I wurde der Sensitivierungsparameter ΔE noch nicht über eine Bildschirmskala erhoben (vgl. 5.2.). Der Proband hatte die Skala auf dem Tastenfeld des PATH-Testers vor Augen und gab seine Einschätzung auf Anfrage des Versuchsleiters mündlich weiter. Der Versuchsleiter gab diesen Wert dann am Steuerrechner ein.

6.2.2. Versuchsplanung und abhängige Variablen

Im Design zu Teilstudie I werden die Effekte von drei Faktoren der physikalischen Reizcharakteristik in einem unvollständigen mehrfaktoriellen Plan mit Messwiederholung untersucht. Die Variation der experimentellen Bedingungen erfolgt innerhalb der Prozedur der "subjektiven Sensitivierung" (Prozedur P2; vgl. 5.3.3.). Als vermutlich wichtigste Determinante der abhängigen Kennwerte der Wahrnehmungsmodulationen bei tonischen Reizen wird der *Faktor der Reizintensität* S_I mit den beiden anderen Faktoren vollständig gekreuzt. Die Reizintensität wird dabei relativ zur Schmerzschwelle definiert, weil die Sensitivierungshypothese für den Zusammenhang von Reizstärke und Sensitivierungskennwerten eine psychometri-

Abhängige Variablen: In Abhängigkeit von Reizintensität und prozeduralen Randbedingungen werden zwei Maße der Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Reize erfasst, die als ΔT -Reaktion und als subjektive Einschätzung der Empfindungsänderung ΔE bezeichnet werden (vgl. 5.3.3.). Die ΔT -Reaktion wird analog der SEVERIN-Studie (1985) operationalisiert und zunächst als das verhaltensmäßige Korrelat der subjektiven Empfindungsänderung betrachtet. Die subjektive Empfindungsänderung wird auf einer grafischen Ratingskala geschätzt und als ΔE -Reaktion bezeichnet. Die für die Fragestellungen relevanten Effekte in diesen abhängigen Variablen sind jeweils die Haupteffekte der Temperaturänderungsrate TÄR und der physikalischen Variation des Reizes VAR, der Effekt der Reizintensität S_I sowie die Interaktionen mit dem Messwiederholungsfaktor T, soweit diese wegen des unvollständigen Designs definiert werden können. Zusätzlich werden Detailfragestellungen zur Beziehung der beiden Reaktionskanäle ΔT und ΔE untersucht, bzw. zur Modifikation einer solchen Beziehung durch die prozeduralen Randbedingungen (vgl. 3.1.).

6.3. Ergebnisse

6.3.1. Warm- und Kaltsensibilität, phasische und tonische Schmerzschwellen

Warm- und Kaltschwellen dienten als Kontrollvariablen und wurden deshalb für alle Untersuchungsbedingungen nur zum Messzeitpunkt t_1 betrachtet (Tab. 8). Bei allen Probanden lagen die Schwellen im Normalbereich, weshalb keine Ausschlüsse aufgrund veränderter Thermästhesie erforderlich wurden. Die Stichproben in den Untersuchungsbedingungen der Sensitivierungsprozedur unterschieden sich darüber hinaus nicht signifikant in den Schwellen, weshalb mögliche Effekte im Hauptdesign nicht auf unterschiedliche Thermosensibilität der Untersuchungsgruppen zurückgeführt werden können.

Tabelle 8*Warm- und Kaltsensibilität in Teilstudie I*

Bedingung (t1)	Kaltschwelle	Warmschwelle
TÄR 0.3 VAR VN	-3.3 - -0.2; -1.08 ± 0.8	0.5 - 4.5; 2.09 ± 1.3
TÄR 0.3 VAR VJ	-1.2 - -0.3; -0.67 ± 0.3	0.9 - 3.7; 1.85 ± 1.0
TÄR 0.7 VAR VN	-2.9 - -0.3; -0.97 ± 0.8	0.6 - 4.0; 1.88 ± 1.0
TÄR 0.7 VAR VJ	-3.4 - -0.2; -1.05 ± 1.0	0.5 - 6.1; 2.18 ± 1.7
Gruppenvergleich ¹	$\chi^2 = 0.7$ n.s.	$\chi^2 = 1.0$ n.s.

¹ Kruskal-Wallis Test

Auch für die phasischen Schmerzschwellen wurden keine auffälligen Werte entsprechend den vorliegenden Normdaten beobachtet (vgl. 5.1.). Für die tonischen Schwellen lagen noch keine Vergleichsdaten vor, jedoch unterscheiden sich phasische und tonische Schmerzschwellen nicht signifikant voneinander (Tab. 9). Phasische und tonische Schmerzschwellen unterscheiden sich auch nicht signifikant zwischen den Untersuchungsbedingungen, weshalb mögliche Effekte des Hauptdesigns nicht auf unterschiedliche Schmerzsensibilität zurückzuführen sind. Allerdings sind unter der Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN die phasischen und tonischen Schmerzschwellen gegenüber den anderen Gruppen leicht erhöht, wenn auch der Unterschied nicht bedeutsam ist (vgl. Mediane Tab. 9).

Tabelle 9*Phasische und tonische Schmerzschwellen in Teilstudie I*

Bedingung (t1)	SS _{PHAS}	SS _{TON}	p ¹
TÄR 0.3 VAR VN	42.6-48.3; 44.7 ± 1.9; 44.5	42.1-47.0; 44.6 ± 1.4; 44.7	.761
TÄR 0.3 VAR VJ	41.1-48.0; 44.9 ± 2.4; 44.7	42.0-46.8; 44.6 ± 1.7; 44.7	.497
TÄR 0.7 VAR VN	41.3-49.2; 45.3 ± 1.8; 45.4	43.0-48.2; 45.2 ± 1.3; 45.4	.424
TÄR 0.7 VAR VJ	42.3-47.1; 44.7 ± 1.6; 44.1	42.1-47.3; 44.7 ± 1.5; 44.9	.649
Gruppenvergleich ²	$\chi^2=0.8$ n.s.	$\chi^2=0.7$ n.s.	

¹ Wilcoxon-Signed-Rank-Test² Kruskal-Wallis Test

6.3.2. Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize

Die Rohdaten von ΔT und ΔE werden nach den Versuchsbedingungen getrennt betrachtet, wobei der Messwiederholungsfaktor T wegen der Konfundierung mit dem Faktor VAR zunächst vernachlässigt wird. Die Darstellung zeigt, dass unter allen Versuchsbedingungen negative und positive ΔT - und ΔE -Reaktionen bei absoluten Reiztemperaturen in einem Bereich von 40° bis 50°C beobachtet wurden (Abb. 28 a-d). Dies bedeutet, dass Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Reiz sowohl im Sinne von Gewöhnung als auch im Sinne von Sensibilisierung aufgetreten sind. Bei der Verteilung der ΔE -Reaktion ist zu sehen, dass die Werte Intervallen von 1/10°C-Schritten vorliegen. Dies ist eine Folge der mündlichen Skalenabfrage durch den Versuchsleiter, bei der die Probanden nur die auf der Skala markierten 1/10°-Schritte und keine Zwischenwerte als Antwort verwendeten. Unter der Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN scheinen vermehrt ΔT - und ΔE -Reaktionen aufzutreten, die Sensibilisierung anzeigen (Abb. 29 a,b).

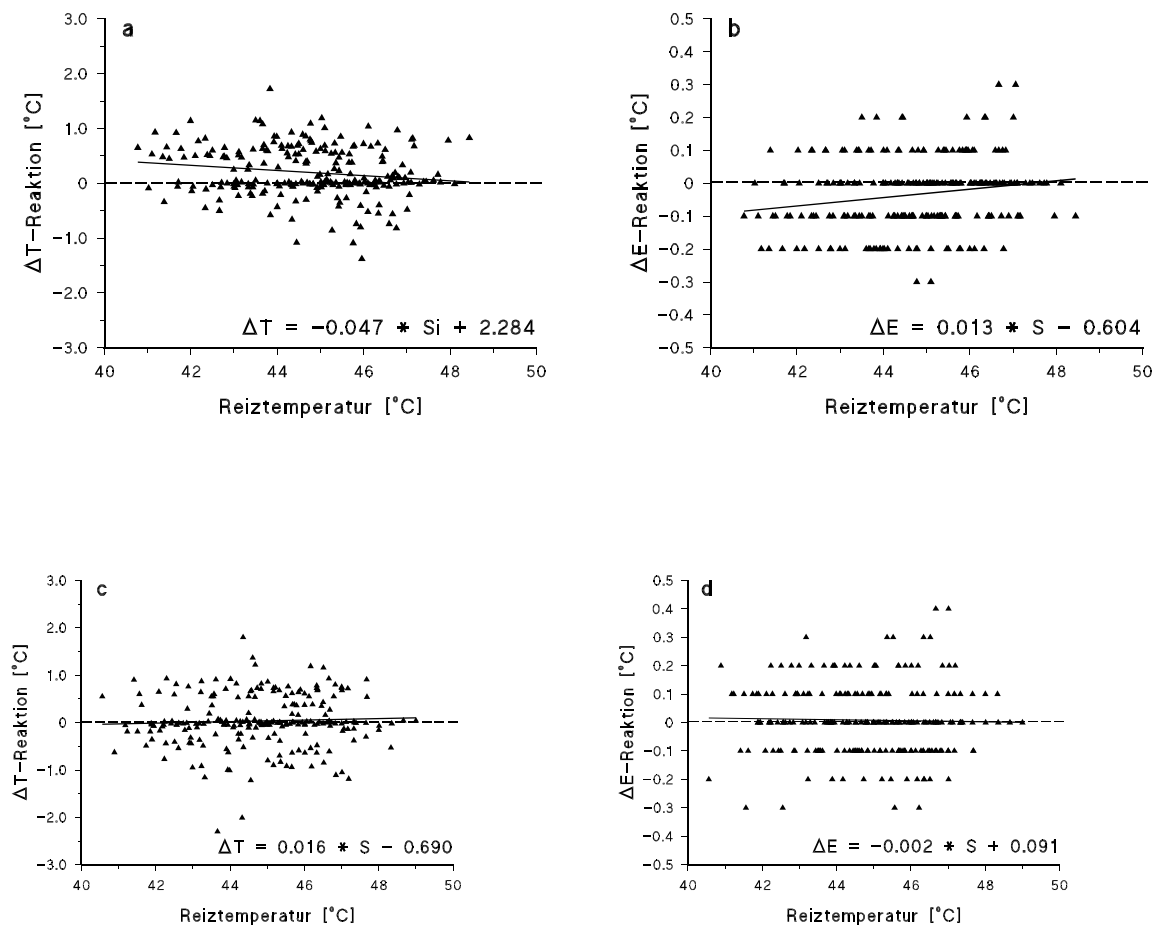


Abb. 28: a) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ unter Bedingung TÄR 0.3-VAR VN
 b) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ unter Bedingung TÄR 0.3-VAR VN
 c) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ unter Bedingung TÄR 0.3-VAR VJ
 d) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ unter Bedingung TÄR 0.3-VAR VJ

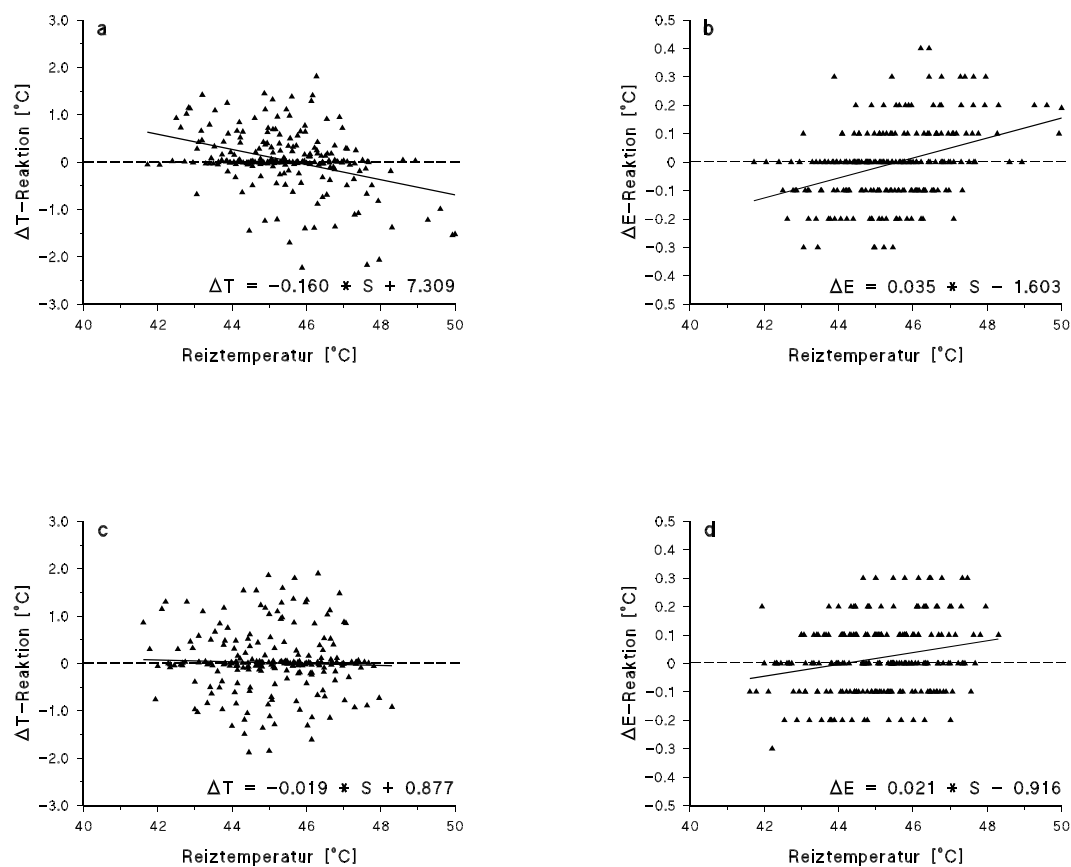


Abb. 29: a) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VN
 b) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VN
 c) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VJ
 d) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VJ

Die "selbsteingestellte Schmerzschwelle" SS_{LSE} definiert die Ausgangslage der 9 Festreize und liefert damit ein Maß der durchschnittlichen Reiztemperaturen in den Untergruppen (Tab. 10). Diese Selbsteinstellung unterscheidet sich nicht von der tonischen Schwelle, was bedeutet, dass nahe der subjektiven Schmerzschwelle weder Gewöhnung noch subjektive Sensitivierung stattgefunden hat (vgl. Tab. 10). Ebenso sind keine signifikanten Unterschiede der absoluten Ausgangslage der Sensitivierungsreize in den Untersuchungsgruppen messbar, jedoch sind in den Bedingungen TÄR 0.7 geringfügig erhöhte Temperaturen zu beobachten (Tab. 10).

Tabelle 10*Selbsteingestellte Schmerzschwelle und Temperaturbereich tonischer Reizung*

Bedingung (t1)	SS _{LSE} [°C]	Mittlerer Reizbereich [°C]
TÄR 0.3 VAR VN	42.2-46.3; 44.7 ± 1.3; 44.6	43.6 - 46.3
TÄR 0.3 VAR VJ	42.2-47.3; 44.7 ± 1.8; 44.9	43.9 - 46.6
TÄR 0.7 VAR VN	43.8-48.6; 45.4 ± 1.3; 45.3	44.3 - 47.0
TÄR 0.7 VAR VJ	42.6-46.6; 44.8 ± 1.2; 45.2	44.2 - 46.9
Gruppenvergleich ¹	$\chi^2 = 0.8$ n.s.	

¹ Kruskal-Wallis Test

Ein Zusammenhang der Sensitivierungsparameter ΔT und ΔE mit der absoluten Reizintensität T1 scheint bevorzugt unter bestimmten Bedingungen erkennbar zu sein (Tab. 11). Bei allen Kombinationen der langsameren Temperaturänderungsrate 0.3°C/s sind keine substantiellen Korrelationen erkennbar, dagegen werden unter den Bedingungskombinationen der schnelleren TÄR 0.7°C/s zum Teil enge Zusammenhänge mit der Reizintensität T1 gefunden (Tab. 11). Am deutlichsten ist der Zusammenhang von ΔT und ΔE mit T1 unter der Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN. Für ΔT wird überwiegend ein inverser Zusammenhang zu T1 gefunden, während ΔE eher mit der Reizintensität zunimmt. Für beide Variablen würde dies in konsistenter Weise zunehmende Sensibilisierung bzw. abnehmende Gewöhnung mit steigender Reizintensität bedeuten, da die prozedurale Abfragelogik der beiden Kennwerte invertiert angelegt war. Positive ΔE -Werte indizieren demnach eine Empfindungszunahme, die dann bei folgerichtiger ΔT -Reaktion durch ein Herunterregeln der Temperatur korrigiert werden sollte, was wiederum negative ΔT -Werte ergibt.

Tabelle 11*Rangkorrelationen von ΔT und ΔE mit der Reizintensität nach Bedingungen*

	Korrelation ΔT-T1¹				Korrelation ΔE-T1¹			
	VAR VN	(N)	VAR VJ	(N)	VAR VN	(N)	VAR VJ	(N)
TÄR 0.3	-.091	(234)	.097	(224)	.189	(234)	-.068	(224)
TÄR 0.7	-.269 ***	(216)	-.024	(225)	.355 ***	(216)	.193 **	(225)

	Korrelation ΔT-S_I¹				Korrelation ΔE-S_I¹			
	VAR VN	(N)	VAR VJ	(N)	VAR VN	(N)	VAR VJ	(N)
TÄR 0.3	-.142 *	(234)	.033	(224)	.231 ***	(234)	-.020	(224)
TÄR 0.7	-.192 **	(216)	-.134 *	(225)	.281 ***	(216)	.206 **	(225)

¹ Prob. > |R| für H0: Parameter=0

Für die Korrelationen der Parameter ΔT und ΔE mit der relativen Reizintensität S_I gelten im wesentlichen dieselben Feststellungen wie für den Zusammenhang mit der absoluten Intensität. Die Zusammenhänge gehen konsistent in dieselbe Richtung und die Größen der Korrelationen mit S_I sind kaum unterschiedlich zu den Zusammenhängen mit T1 (Tab. 11).

Trendanalyse des Effekts relativer Reizintensität: Im Folgenden werden vorwiegend die individuell kalibrierten Intensitätsstufen S_I betrachtet, die relativ zur selbsteingestellten Schmerzschwelle definiert wurden (vgl. 5.3.3.). Die Analyse der Trendanteile für die Zusammenhänge von S_I mit ΔT bzw. ΔE ergibt fast ausschließlich für die Bedingung TÄR 0.7 signifikante lineare Trends (Tab. 12). Die Ausnahme sind die ΔE -Werte, die interessanterweise unter TÄR 0.7 - VAR VN keinen linearen Trend zeigen, dafür jedoch unter TÄR 0.3 - VAR VN (Tab. 12).

Tabelle 12

Trendtests¹ des Zusammenhangs von relativer Reizintensität S_I mit ΔT und ΔE

		TÄR 0.3			TÄR 0.7		
		lin.	quad.	kub.	lin.	quad.	kub.
VAR VN	ΔT	1.3	1.3	-1.4	3.6 ***	0.4	-0.2
	ΔE	3.0 **	-1.8	-0.3	1.2	-3.4	-4.2
VAR VJ	ΔT	-0.6	0.3	0.7	3.1 **	-0.3	0.6
	ΔE	0.2	0.1	0.8	3.5 ***	-0.1	1.0

¹ Verteilungsfrei mit orthogonalen Polynomen; Prüfstatistik H; einseitige Testung.

6.3.3. Der Einfluss der Reizintensität auf die Sensibilisierungskennwerte

Absolute Reizintensität: Trotz der großen Variabilität der ΔT - und ΔE -Reaktionen scheint der Zusammenhang dieser Variablen mit der Reizintensität, zumindest für TÄR 0.7, am ehesten durch ein lineares Modell beschreibbar. Die Ergebnisse der Regressions- und Varianzanalysen, mit der absoluten Reizintensität als unabhängige Variable und den Kennwerten der Wahrnehmungsveränderung als abhängige Variable, sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Signifikante Steigungen der Regressionsgeraden werden überwiegend für ΔE gefunden, d.h. im subjektiven Empfinden sind eher intensitätsabhängige Wahrnehmungsmodulationen messbar, als in ΔT . Günstige Randbedingungen für die Messung solcher Trends sind scheinbar die schnellere Temperaturänderungsrate TÄR 0.7 sowie die Bedingung VAR VN. Dagegen sind für beide abhängigen Variablen keine signifikanten Effekte unter TÄR 0.3 - VAR VJ messbar.

Tabelle 13*Zusammenhang von ΔT und ΔE mit $T1$ in den Untersuchungsbedingungen*

Bedingung (N)	Regression $\Delta T = a^1 * T1 + b^1$	F (VA)	p > F
TÄR 0.3 VAR VN (234)	$\Delta T = -0.047^* * T1 + 2.28^{**}$	6.4	.012 [*]
TÄR 0.3 VAR VJ (224)	$\Delta T = 0.016 * T1 - 0.69$	0.6	.452
TÄR 0.7 VAR VN (216)	$\Delta T = -0.160^{***} * T1 + 7.31^{***}$	35.3	.0001 ^{***}
TÄR 0.7 VAR VJ (225)	$\Delta T = -0.019 * T1 + 0.88$	0.3	.560

Bedingung (N)	Regression $\Delta E = a * T1 + b$	F (VA)	p > F
TÄR 0.3 VAR VN (234)	$\Delta E = 0.013^{**} * T1 - 0.60^{**}$	8.5	.004 ^{**}
TÄR 0.3 VAR VJ (224)	$\Delta E = -0.002 * T1 + 0.09$	0.1	.706
TÄR 0.7 VAR VN (216)	$\Delta E = 0.035^{***} * T1 - 1.60^{***}$	36.3	.0001 ^{***}
TÄR 0.7 VAR VJ (225)	$\Delta E = 0.021^{***} * T1 - 0.92^{***}$	12.2	.0006 ^{***}

¹ Prob. > |T| (T für H0: Regressionsparameter=0)

Relative Reizintensität: Die Betrachtung der Effekte relativer Reizintensität führt in wesentlichen Punkten zu denselben Ergebnissen wie die Analyse der Effekte der absoluten Reizstärke. Ein wesentlicher Unterschied ist, dass nun unter allen Bedingungskombinationen von TÄR 0.7 ein signifikanter Effekt der Reizintensität feststellbar ist (Tab. 13). Das Rational der individuellen Kalibrierung der Reizstufen auf die selbsteingestellte, subjektive Schmerzschwelle scheint deshalb zumindest einen geringen Vorteil hinsichtlich der Messbarkeit von intensitätsabhängigen Wahrnehmungsveränderungen gegenüber absoluten Reizstufen zu bieten.

Tabelle 14*Zusammenhang von ΔT und ΔE mit S_I in den Untersuchungsbedingungen*

Bedingung (N)	Regression $\Delta T = a^1 * S_I + b^1$	F (VA)	p > F
TÄR 0.3 VAR VN (234)	$\Delta T = -0.031^{**} * T1 + 0.36^{***}$	7.5	.007 ^{**}
TÄR 0.3 VAR VJ (224)	$\Delta T = 0.005 * T1 + 0.01$	0.1	.731
TÄR 0.7 VAR VN (216)	$\Delta T = -0.054^{**} * T1 + 0.31^{***}$	11.0	.001 ^{**}
TÄR 0.7 VAR VJ (225)	$\Delta T = -0.053^{**} * T1 + 0.28^{**}$	9.3	.003 ^{**}

Bedingung (N)	Regression $\Delta E = a * S_I + b$	F (VA)	p > F
TÄR 0.3 VAR VN (234)	$\Delta E = 0.010^{***} * T1 - 0.09^{***}$	14.5	.0002 ^{***}
TÄR 0.3 VAR VJ (224)	$\Delta E = 0.0002 * T1 + 0.01$	0.01	.946
TÄR 0.7 VAR VN (216)	$\Delta E = 0.015^{***} * T1 - 0.08^{***}$	18.6	.0001 ^{***}
TÄR 0.7 VAR VJ (225)	$\Delta E = 0.011^{***} * T1 - 0.04^*$	12.7	.0005 ^{***}

¹ Prob. > |T| (T für H0: Regressionsparameter=0)

Wahrnehmungsveränderungen bei tonischen Hitzereizen: Um nun die Beziehung von Gewöhnung und subjektiver Sensitivierung zur individuellen Schmerzschwelle zu klären, werden die über den relativen Reizstufen S_I gemittelten ΔT - und ΔE -Reaktionen getrennt nach Untersuchungsbedingungen betrachtet. In der Bedingung TÄR 0.3 - VAR VN ist sowohl bei ΔT als auch bei ΔE eindeutig Gewöhnung bei Reizen unterhalb der Schmerzschwelle nachweisbar (Abb. 30 a,b). Ebenfalls signifikant ist die mit ΔT gemessene Gewöhnung bei TÄR 0.7 - VAR beim niedrigsten Reiz; die korrespondierenden ΔE -Reaktionen zeigen immerhin noch einen Trend zur Gewöhnung. In keiner der Bedingungskombinationen ist jedoch eindeutig subjektive Sensitivierung oberhalb der Schmerzschwelle nachweisbar, lediglich für die schnellere TÄR 0.7 kann ein Trend zur subjektiven Sensitivierung beobachtet werden, der nach Bonferroni-Adjustierung jedoch nicht signifikant wird (Abb. 31 a-d). Eindeutige Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Reize sind also nur im Sinne von Gewöhnung unterhalb der Schmerzschwelle bei der langsamen TÄR 0.3 messbar.

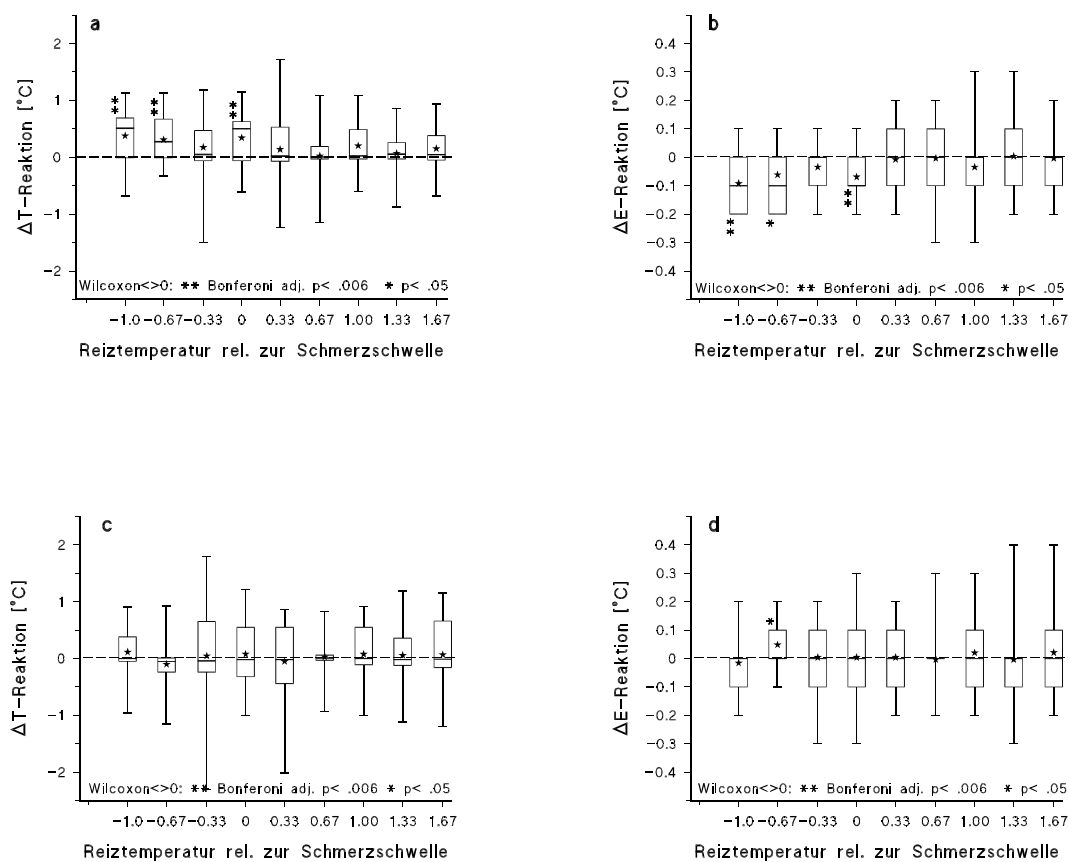


Abb. 30:

- a) Boxdiagramm $\Delta T * S_I$ unter Bedingung
TÄR 0.3-VAR VN (t1,t2; N=26)
- b) Boxdiagramm $\Delta E * S_I$ unter Bedingung
TÄR 0.3-VAR VN (t1,t2; N=26)
- c) Boxdiagramm $\Delta T * S_I$ unter Bedingung
TÄR 0.3-VAR VJ (t1,t2; N=25)
- d) Boxdiagramm $\Delta E * S_I$ unter Bedingung
TÄR 0.3-VAR VJ (t1,t2; N=25)

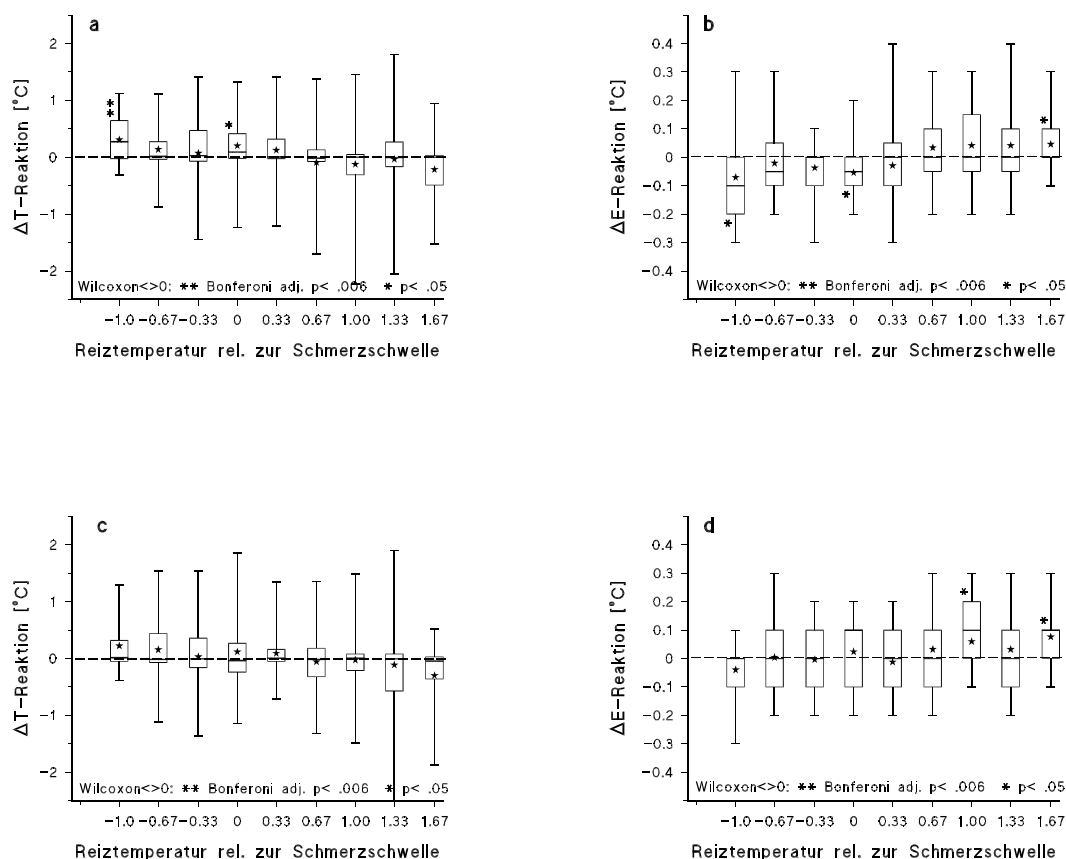


Abb. 31: a) Boxdiagramm ΔT * S_I unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VN (t_1, t_2 ; $N=24$)
 b) Boxdiagramm ΔE * S_I unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VN (t_1, t_2 ; $N=24$)
 c) Boxdiagramm ΔT * S_I unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VJ (t_1, t_2 ; $N=25$)
 d) Boxdiagramm ΔE * S_I unter Bedingung TÄR 0.7-VAR VJ (t_1, t_2 ; $N=25$)

6.3.4. Effekte der physikalischen Randbedingungen

Vor der Überprüfung der Haupteffekte von TÄR und VAR wurde für jede Bedingungskombination von TÄR und VAR getrennt überprüft, ob ein Effekt der Messwiederholung T in den Sensitivierungskennwerten ΔT und ΔE vorliegt. Der Vergleich von t_1 mit t_2 für jede der vier Designzellen erbrachte keinerlei Unterschiede in ΔT - oder ΔE -Reaktion bei den einzelnen Reizintensitäten (Bonferroni-adjustierte

Wilcoxon-Tests). Wegen der Konfundierung der Faktoren VAR und T bedeutet dies, dass wahrscheinlich keiner der beiden Faktoren einen Einfluss auf die Sensitivierungsparameter hatte. Der Faktor T wird bei den weiteren Untersuchungen vernachlässigt und die Designzellen werden über t1 und t2 zusammengefasst.

Ein Effekt des Faktors TÄR scheint bereits bei der Beurteilung der mittleren ΔT - und ΔE -Reaktionen angedeutet in dem Sinne, dass langsame Temperaturänderungsraten eher Gewöhnung generieren und schnellere Raten eher subjektive Sensitivierung (Abb. 30; Abb. 31). Diese Wahrnehmungsmodulationen sind offensichtlich vorzugsweise unter der Bedingung VAR VN zu beobachten. Unabhängig von der Temperaturänderungsrate ist bei VAR VJ kaum eindeutig Gewöhnung noch subjektive Sensitivierung in Abhängigkeit von der Reizintensität messbar.

Die verteilungsfreien Varianzanalysen der Haupteffekte von TÄR und VAR können der bisherigen Einschätzung nichts wesentliches hinzufügen (Tab. 15; Tab. 16). Weder für TÄR noch VAR ergeben sich signifikante Effekte auf ΔT und ΔE . Lediglich der Faktor VAR zeigt bei der langsameren TÄR einen Trend ΔE , und in geringerem Maße auch ΔT , zu beeinflussen (Tab. 16). Die Begutachtung der Mediane zeigt, dass unter der Bedingung VAR VJ die unter VAR VN stark ausgeprägte Neigung zur Gewöhnung verschwindet (Abb. 31 b,d). Der Haupteffekt der Reiztemperatur, als relative Festreizstufe S_I , erweist sich für fast alle Bedingungskombinationen und für beide Kennwerte der Wahrnehmungsveränderung signifikant (Tab. 15; Tab. 16). Hochsignifikante Effekte der Reizintensität werden vor allem unter den Bedingungen TÄR 0.7 und VAR VN gefunden.

Tabelle 15

Haupteffekte der Temperaturänderungsrate TÄR

		Haupteffekt TÄR		Haupteffekt S_I	
		χ^2	p	χ^2	p
VAR VN	ΔT	1.20	.2899	44.88	.0001***
N=52	ΔE	1.00	.3169	61.07	.0001***
VAR VJ	ΔT	0.45	.5032	13.88	.0849
N=52	ΔE	0.60	.4374	20.14	.0098**

Tabelle 16*Haupteffekte der Variationsbedingung VAR*

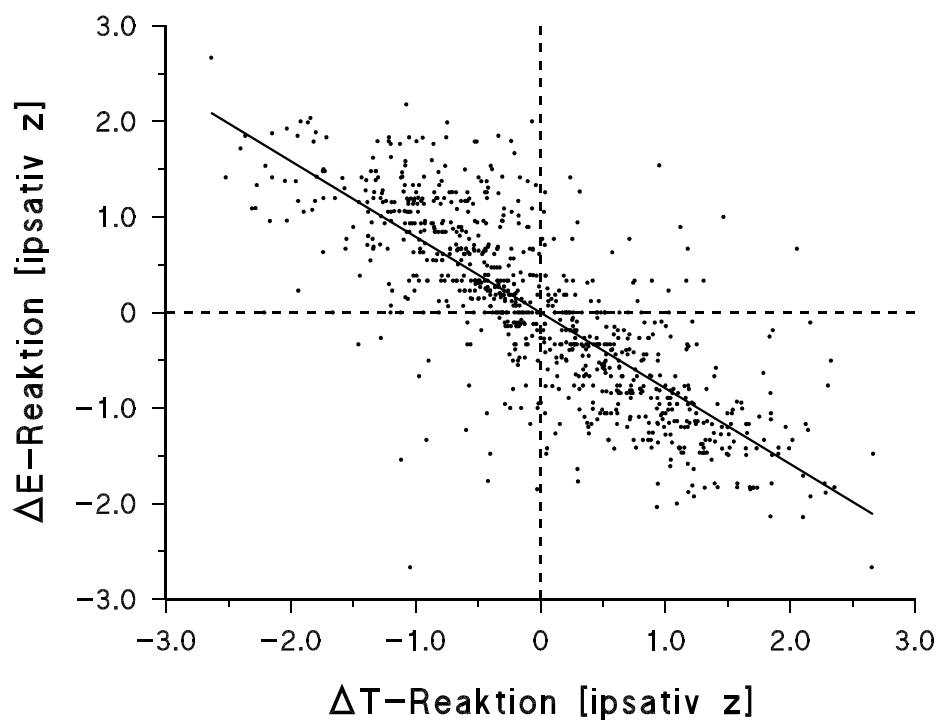
		Haupteffekt VAR		Haupteffekt S_I	
		χ^2	p	χ^2	p
TÄR 0.3°C/s	ΔT	2.45	.1178	16.17	.0400*
N=51	ΔE	3.45	.0633	15.92	.0435*
TÄR 0.7°C/s	ΔT	1.35	.2460	49.25	.0001***
N=51	ΔE	1.49	.2222	65.74	.0001***

6.3.5. Zusammenhang der Sensibilisierungskennwerte

Für die Beschreibung des individuellen Gebrauchs der Sensibilisierungsparameter ΔT und ΔE sowie deren Beziehung untereinander wird die interindividuelle Variabilität der Werte durch ipsative Normierung der beiden Variablen beseitigt. Nach der Normierung ergibt sich für den Zusammenhang von ΔT - und ΔE -Reaktion eine Korrelation von $r = -0.80$ ($p = 0.0001$). Die Darstellung der Werte zeigt, dass die inverse Beziehung der Reaktionskanäle sehr gut durch eine lineare Regression approximiert werden kann (Abb. 32). Der gefundene Zusammenhang der Sensitivierungsparameter spiegelt die Logik der Abfrage von ΔT und ΔE : Wenn ein Proband mit positivem ΔE eine Empfindungszunahme während des tonischen Reizes anzeigt, sollte er folgerichtig mit einem Herunterregeln der Temperatur, d.h. mit einem negativen ΔT reagieren. Der enge Zusammenhang der Reaktionskanäle demonstriert, dass die beiden Maße in konsistenter Weise und entsprechend der Instruktion verwendet wurden. Die Probanden konnten offenbar eine wahrgenommene subjektive Empfindungsänderung angemessen in eine Temperaturregulation umsetzen. Die individuellen Korrelationen von ΔT und ΔE unterscheiden sich zudem für die beiden Messzeitpunkte nicht merklich, d.h. dass Übungseffekte bei der Einschätzung der Wahrnehmungsmodulationen kaum eine Rolle spielen (Tab. 17). Für die Beurteilung der Einflüsse von Drittvariablen auf die Beziehung der Reaktionskanäle werden deshalb die über die Messzeitpunkte zusammengefassten Daten betrachtet.

Tabelle 17*Korrelationen von ΔT und ΔE und Vergleich der Wiederholungsmessungen*

	N	r^1	N	r^2	S^3
t1	450	-.867 ***	52	-1.32 ± 0.62	-11 n.s.
t2	450	-.874 ***	52	-1.35 ± 0.61	
t1 & t2	900	-.800 ***			

¹ Pearson-Korrelationen über ipsative z-Werte² Individuelle Pearson-Korrelationen nach Fisher-Z-Transformation³ Prüfgröße im Wilcoxon-Signed-Rank-Test für den Vergleich der Messzeitpunkte t1, t2**Abb. 32:** Zusammenhang von $\Delta T * \Delta E$ (ipsative z-Werte; N=899 Reize)

Zur Klärung der Frage, ob der Zusammenhang der Reaktionskanäle Änderungen in Abhängigkeit von der Reizintensität unterworfen ist, werden die mittleren ipsativen z -Werte von ΔT - und ΔE -Reaktionen über S_I betrachtet (Abb. 33). Zum besseren Vergleich und zur Berechnung der Konkordanz W der beiden Kurven wurde ΔE durch Multiplikation mit -1 invertiert. Die hohe Konkordanz ($W = 0.983$) indiziert, dass der intraindividuelle Zusammenhang der beiden Reaktionskanäle über die Reizstufen hinweg gleich gut bleibt. Lediglich in den Endbereichen der Skala ist bei ΔE ein Effekt der Skalenbegrenzung bemerkbar. Der reduzierte Reaktionsspielraum drückt sich hier durch ein Abflachen der Kurve aus. Obwohl ΔT in einem größeren Bereich geregelt werden könnte, wird der Begrenzungseffekt bei ΔE auch hier bemerkbar. Dies bedeutet, dass die Probanden den logischen Zusammenhang der beiden Maße verstehen, ohne dass in der Instruktion explizit darauf hingewiesen wurde. Die ΔT -Reaktion wird also irgendwann so ausgeführt, dass sie mit der vorausgehenden Schätzung von ΔE konsistent ist, und zwar in Richtung als auch in Ausprägung.

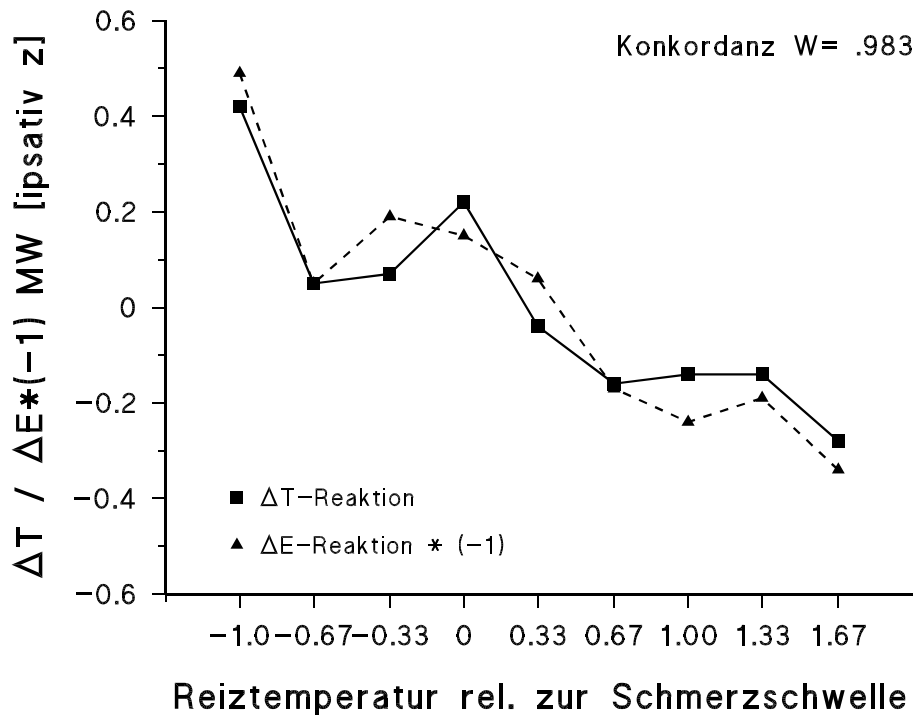


Abb. 33: Konkordanz der mittleren ΔT - und ΔE -Reaktionen (ipsative z-Werte; $N=899$ Reize)

6.3.6. Effekte der physikalischen Randbedingungen auf die Sensibilisierungskennwerte

Der Zusammenhang der Reaktionskanäle als individuelle Rangkorrelation wird unter den verschiedenen Versuchsbedingungen und zu den Messzeitpunkten getrennt betrachtet (Tab. 18). Für die über t_1 & t_2 zusammengefassten Daten unterscheiden sich die Zusammenhänge von ΔT mit ΔE bei den Temperaturänderungsraten signifikant (Tab. 18). Unter der Bedingung TÄR 0.7 ist die Korrelation der beiden Maße geringer, was bedeutet, dass die Probanden unter dieser Bedingung Schwierigkeiten hatten, die ΔT -Reaktion gemäß ihrem subjektiven Empfinden auszuführen. Die getrennte Beurteilung der beiden Messzeitpunkte zeigt, dass dies vor allem zu t_1 der Fall ist, was auf Übungeffekte hinweist. Wahrscheinlich ist die Temperaturregulation auf einen bestimmten Empfindungspunkt mit einer schnellen TÄR gewöh-

nungsbedürftig und schwierig, da eher Reaktionszeitartefakte und Überschießen der Temperatur auftreten können, als bei langsamen Temperaturänderungsraten (vgl. 6.1.). Der Vergleich des intraindividuellen Verlaufs der mittleren Werte von ΔT und ΔE über der Reizintensität bei den Bedingungen von TÄR bestätigt diesen Effekt im wesentlichen. Unter TÄR 0.7 ist die Konkordanz der Kurven etwas schlechter als unter TÄR 0.3 (Abb. 34 a,b).

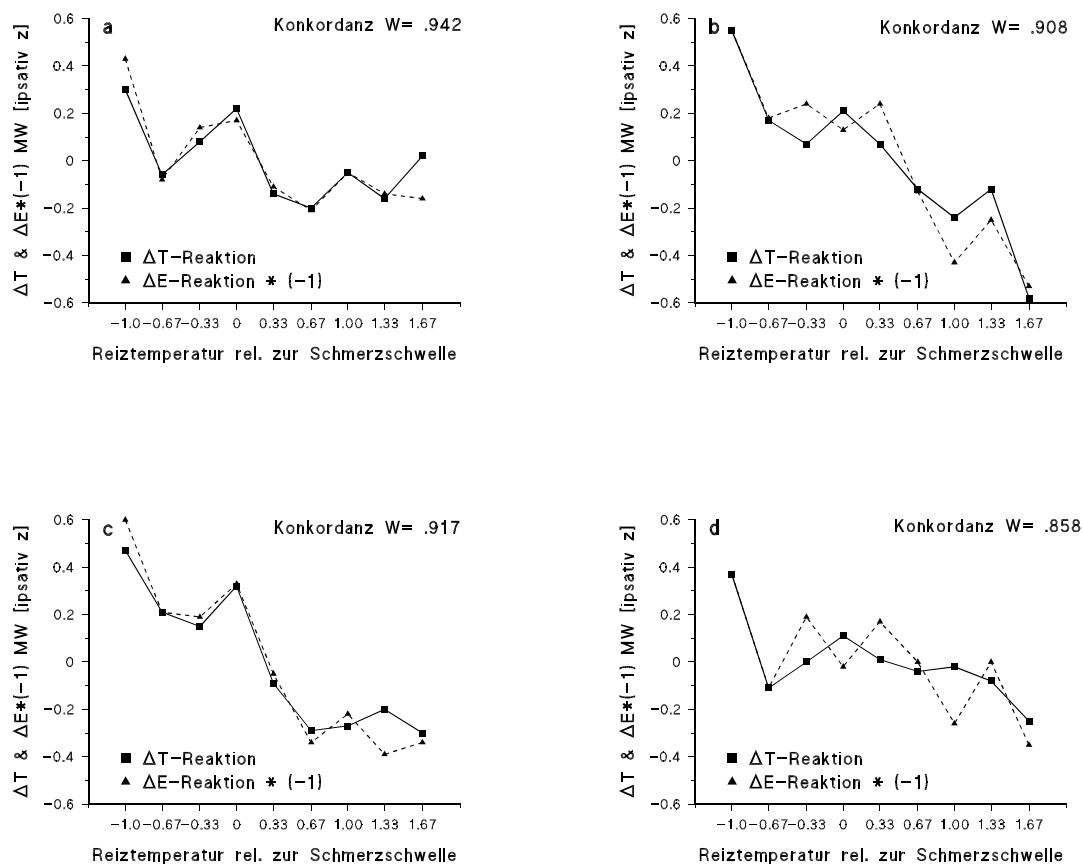


Abb. 34: Konkordanz der mittleren ΔT - und ΔE -Reaktionen:

- a) Bedingung TÄR 0.3 (N=459 Reize)
- b) Bedingung TÄR 0.7 (N=441 Reize)
- c) Bedingung VAR VN (N=450 Reize)
- d) Bedingung VAR VJ (N=450 Reize)

Der Faktor VAR hat nach der Analyse der Korrelationen der Reaktionskanäle keinen signifikanten Einfluss auf den Zusammenhang von ΔT und ΔE , zumindest was den interindividuellen Vergleich zwischen den Bedingungen betrifft (Tab. 18). Intraindividuell zeigt der Vergleich der Konkordanz der mittleren Verläufe von ΔT und ΔE jedoch einen schlechteren Zusammenhang unter der Bedingung VAR VJ gegenüber VAR VN (Abb. 34 c,d). Die Kurven von ΔT und ΔE in Abhängigkeit von der Reizintensität zeigen, dass dieser schlechtere Zusammenhang auch durch die unter VAR VJ weniger eindeutigen Wahrnehmungsveränderungen bei tonischen Reizen bedingt wird (Abb. 34 d). Beide Kurven zeigen vor allem in den Endpunkten größere Abweichungen von der Nulllinie, und einzelne Abweichungen von ΔT und ΔE , vor allem bei der Reizstufe 1°C über der Schmerzschwelle, weisen auf mögliche Serieneffekte in der randomisierten Reizserie hin.

Tabelle 18

Vergleiche der individuellen Rangkorrelationen ΔT - ΔE in den Untersuchungsbedingungen

	TÄR 0.3			TÄR 0.7			S³	p
	N	MW \pm SD¹	r²	MW \pm SD¹	r²			
t1	26	-1.48 \pm 0.5	-.902	-1.16 \pm 0.7	-.821	494	.054	
t2	26	-1.43 \pm 0.6	-.892	-1.27 \pm 0.6	-.854	534	.270	
t1 & t2	52	-1.45 \pm 0.6	-.896	-1.22 \pm 0.6	-.840	2024	.026 *	

	VAR VN			VAR VJ			S³	p
	N	MW \pm SD¹	r²	MW \pm SD¹	r²			
t1	26	-1.29 \pm 0.7	-.859	-1.35 \pm 0.5	-.874	605	.734	
t2	26	-1.34 \pm 0.7	-.872	-1.31 \pm 0.5	-.864	563	.613	
t1 & t2	52	-1.34 \pm 0.7	-.872	-1.33 \pm 0.5	-.869	2315	.927	

¹ Individuelle Korrelationen nach Fisher-Z-Transformation

² Mittlere Korrelation der individuellen Werte

³ Prüfgröße im Wilcoxon-Rangsummentest; äquivalent U-Test

6.3.7. Untersuchung des "unverzerrten" Schmerzurteils

Zur weiteren Untersuchung des Rationals der "unverzerrten" Schmerzschwelle wurde anhand der Regressionen der Sensitivierungsparameter ΔT und ΔE auf die Reizintensität T1 der Temperaturwert bestimmt, bei dem weder Gewöhnung noch subjektive Sensitivierung auftritt, also ΔT oder ΔE gleich Null ist. Dies entspricht der Operationalisierung der gesuchten "objektiven" Schmerzschwelle. Diese Werte werden jeweils für die Versuchsbedingungen getrennt mit der subjektiven phasischen Schmerzschwelle SS_{PHAS} verglichen (Tab. 19).

Tabelle 19

"Unverzerrte Schmerzschwelle" und phasische Schmerzschwelle

Regression	Bedingung	N	SS_{PHAS}	SS_{REG}^1	p^2	r
$\Delta T = a \cdot T1 + b$	TÄR 0.3 VAR VN	12	45.2	45.9	.176	.701 *
	TÄR 0.7 VAR VN	14	44.9	45.9	.030 *	.689 **
$\Delta E = a \cdot T1 + b$	TÄR 0.3 VAR VN	9	45.3	45.5	.734	.636
	TÄR 0.7 VAR VN	12	44.9	45.4	.077	.764 **
$\Delta T = a \cdot T1 + b$	TÄR 0.3 VAR VJ	9	45.9	45.8	.910	.664
	TÄR 0.7 VAR VJ	12	45.4	45.2	.569	.804 **
$\Delta E = a \cdot T1 + b$	TÄR 0.3 VAR VJ	4	45.8	44.5	.125	-
	TÄR 0.7 VAR VJ	9	44.9	44.6	.570	.467

¹ T1 nach Regression für ΔT bzw. $\Delta E = 0$

² Wilcoxon-Signed-Rank-Test des Vergleichs SS_{PHAS} mit SS_{REG}

Die als Umschlagpunkt von Gewöhnung nach subjektiver Sensitivierung bestimmten Schmerzschwellen unterscheiden sich bis auf eine Ausnahme nicht von den phasischen Schmerzschwellen. Für ΔT signifikant und für ΔE als Trend ist ein Unterschied der beiden Schwellen unter der Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN messbar. Dies ist die Bedingung, unter der nach den bisherigen Erkenntnissen am ehesten subjektive Sensitivierung messbar ist. Nach den Ergebnissen aller Bedingungskombinationen VAR VN wäre die so genannte "sensorische" Schwelle höher als die

subjektive Schwelle, was zunächst nicht plausibel erscheint. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Empfindungspunkt, der bei der phasischen Schwelle gemessen wurde, nur im Übergangsbereich von einer Heiß- Empfindung zur Schmerz-Empfindung lag. Demnach wäre das Konzept der sensorischen Schwelle mit diesem Argument nicht zu widerlegen. Für das Konzept der "unverzerrten" Schwelle spricht die Tatsache, dass die nach Sensitivierungs-Rational erhaltenen Schwellen für die Kombinationen von VAR VN stabile Werte zeigen, die scheinbar unabhängig von der TÄR sind und nur etwas durch die Wahl des Sensitivierungsparameters beeinflusst werden. Die aufgrund ΔE bestimmten Schwellen sind im Mittel nur geringfügig kleiner als die mit ΔT bestimmten Schwellen.

Betrachtet man die Relationen der individuellen Schwellenwerte zueinander, so bestätigt sich für TÄR 0.7, dass die "objektiven" Schmerzschwellen etwas größer sind als die phasischen Schwellen (Abb. 35 b). Es wird jedoch auch deutlich, dass ein Trend zur Annäherung der Schwellen mit steigender Reizintensität vorhanden ist (Abb. 35 b). Bei den mit TÄR 0.3 gewonnen Daten ist dieser Trend ebenfalls zu erkennen, jedoch liegt der Intensitätsbereich, in dem die "objektive" Schwelle kleiner wird als die phasische Schwelle, im Vergleich zu TÄR 0.7 etwas niedriger (Abb. 35 a). Interpretiert man diesen Befund im Hinblick auf die Vorstellung von der objektiven Schwelle als dem "ersten Ansprechen der nozizeptiven Afferenzen", dann erscheint der gefundene Zusammenhang durchaus plausibel. Ab einer gewissen Reizintensität muss die "peripher-sensorische" Schwelle zumindest bei normalen Probanden kleiner als die subjektive Schwelle werden, da der nozizeptive afferente Einstrom eine notwendige Voraussetzung der subjektiven Schmerzempfindung ist. Dagegen erscheint für das Konzept der "unverzerrten" Schmerzschwelle nicht schlüssig, dass die Variabilität der "objektiven" Schwelle so groß wie bei den vorliegenden Daten sein sollte. Sofern es hier tatsächlich um die ersten Reaktionen von Nozizeptoren geht, müsste nach den Erkenntnissen aus mikroneurographischen Studien ein relativ enger Temperaturbereich um 45°C die sensorische Schwelle markieren (vgl. 2.1.). Immerhin erscheint die interindividuelle Streuung der "objektiven" Schmerzschwelle kleiner als die der phasischen Schmerzschwelle (Abb. 35 a,b).

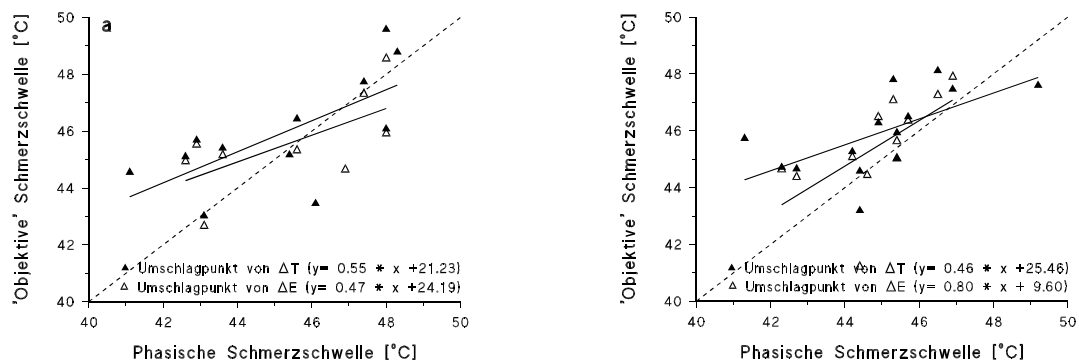


Abb. 35: Phasische und "objektive" Schmerzschwelle: a) Bedingung TÄR 0.3 - VAR VN; b) Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN

In den Darstellungen der Relationen von "objektiven" und phasischen Schmerzschwellen ist zu sehen, dass zum Teil Koinzidenz besteht zwischen den "objektiven" Schwellen, die aufgrund der Regression von ΔT auf T1 berechnet wurden mit den Schwellen, die aufgrund der Regression von ΔE auf T1 ermittelt wurden. Eine andere Darstellung der beiden "objektiven" Schwellenmaße zeigt, dass hier in der Tat ein perfekter Zusammenhang vorliegt (Abb. 36). Es spielt also keine Rolle, ob der Umschlagpunkt von Gewöhnung nach subjektiver Sensitivierung mit ΔT oder mit ΔE ermittelt wird, zumindest nicht bei den Probanden, die sich gemäß Sensitivierungshypothese verhalten. Zum Teil ist dieser Befund trivial, da ΔT und ΔE schließlich hoch korreliert sind; dennoch muss anerkannt werden, dass der lineare Trend in beiden Reaktionskanälen bei randomisierten Reizstufen (!) eine stabile Lage mit eindeutigen Umschlagpunkt zwischen Gewöhnung und subjektiver Sensitivierung zeigt.

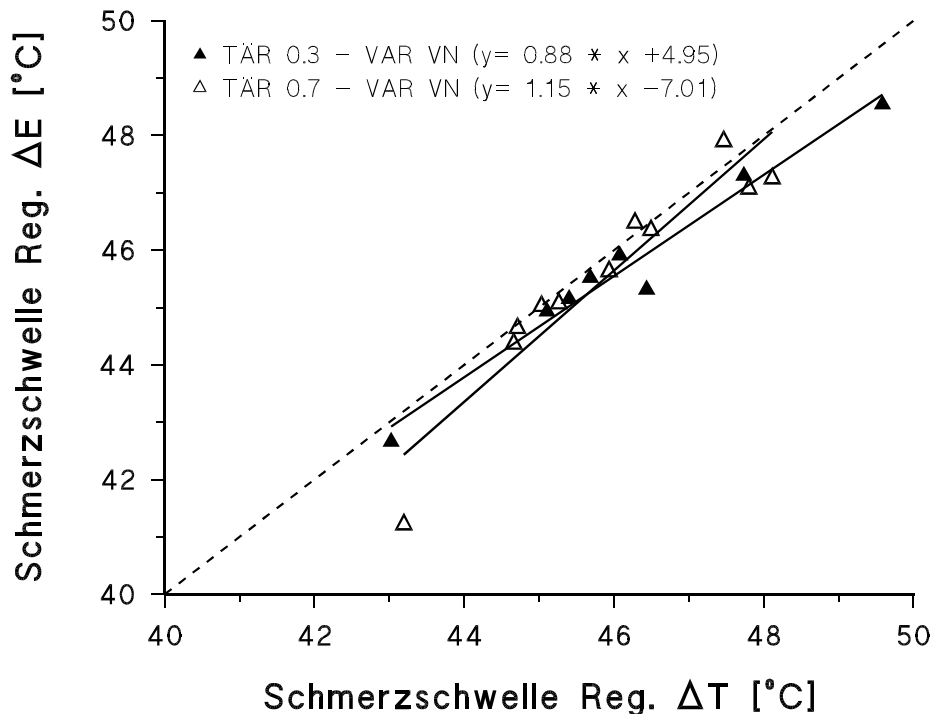


Abb. 36: Beziehung der beiden "objektiven" Schmerzschwellen in der Subgruppe der "Sensitivierer" (N=18)

Subgruppe der "Sensitivierer": Das Rational zur Objektivierung von Schmerzschwellen aus der SEVERIN-Studie (1985) war wesentlich in der funktionalen Beziehung von Gewöhnung bzw. subjektiver Sensitivierung zur Schmerzschwelle begründet. Das Auftreten von subjektiver Sensitivierung oberhalb einer bestimmten Reizintensität würde demnach das erste Ansprechen nozizeptiver Afferenzen markieren und entspräche deshalb einer von psychologischen Einflüssen relativ unverzerrten peripher-sensorischen Schmerzschwelle. Die Begutachtung der Rohdaten hatte bereits gezeigt, dass subjektive Sensitivierung in einzelnen Fällen gemessen werden kann, jedoch ist die Variabilität der Werte groß, und im Mittel kann keine signifikante subjektive Sensitivierung nachgewiesen werden. Möglicherweise folgt also nur ein kleiner Teil der Probanden dem entsprechend Sensitivierungshypothese vorhergesagten funktionalen Zusammenhang zwischen Reizintensität und den Parametern der Sensitivierungsneigung. Zur weiteren Klärung der Frage nach dem "unverzerrten Schmerzurteil" werden deshalb zunächst die individuellen Verläufe

begutachtet, um herauszufinden, ob und wie viele der Probanden sich gemäß den Annahmen der Sensitivierungshypothese verhalten. Die Punktdiagramme der individuellen ΔT - und ΔE -Werte wurden in einem ersten Schritt visuell nach folgenden Kriterien klassifiziert (vgl. Abb. 37):

Trendkriterium:

- a) Die ΔT -Werte folgen einem deutlichen Trend zu kleineren bzw. negativen ΔT mit steigender Reizintensität. Die ΔE -Werte folgen einem deutlichen Trend zu größeren bzw. positiven ΔE mit steigender Reizintensität (Typ S+).
- b) In ΔT oder in ΔE ist kein Trend wie unter a) beschrieben erkennbar. Die Werte scheinen zufällig zu variieren oder zeigen in einem weiten Intensitätsbereich weder Gewöhnung noch subjektive Sensitivierung an (Typ S-).

Bereichskriterium:

- a) Der Trend in ΔT oder ΔE beinhaltet etwa gleich viele Werte im Gewöhnungs- bzw. Sensitivierungsbereich (Typ AS).
- b) Der Trend beinhaltet fast ausschließlich Werte im Gewöhnungsbereich (Typ A).
- c) Der Trend beinhaltet fast ausschließlich Werte im Sensitivierungsbereich (Typ S).
- d) Irrelevant, falls kein Trend erkennbar (Typ S-).

Nach dieser visuellen Inspektion und Klassifizierung wurden zusätzlich die Parameter der individuellen Regressionen von ΔT bzw. ΔE auf die Reizintensität $T1$ als Kriterium herangezogen. Es zeigte sich, dass das Trendkriterium der visuellen Klassifikation durch folgende Bedingungen an die Steigung der Regressionen replizierbar ist:

- a) Trendkriterium Typ S+ entspricht für ΔT den Steigungen $a < -0.1$ der Regression $\Delta T = a * T1 + b$
- b) Trendkriterium Typ S+ entspricht für ΔE den Steigungen $a > 0.049$ der Regression $\Delta E = a * T1 + b$

Die Ergebnisse dieser Klassifikation zeigen, dass hypothesenkonforme Sensitivierungsverläufe vor allem bei ΔT unter den Bedingungskombinationen von TÄR 0.7 und VAR VN auftreten (Tab. 20).

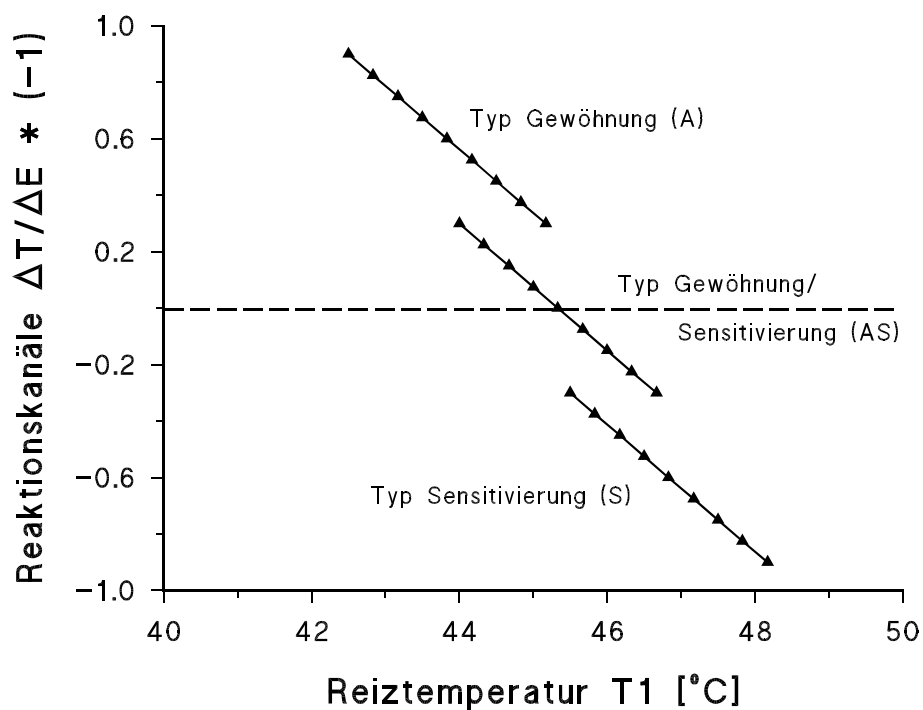


Abb. 37: Klassifizierung individueller ΔT - und ΔE -Verläufe in der Subgruppe der "Sensitivierer"

Tabelle 20*Klassifizierung von Verläufen individueller Sensitivierungskennwerte*

	Bedingung (t1 & t2)	N Ges.	Typ S- Gesamt	Typ S+ Gesamt	Typ S+ AS	Typ S+ A	Typ S+ S
ΔT	TÄR 0.3 VAR VN	25	13	12	7	4	1
	TÄR 0.7 VAR VN	23	9	14	4	7	3
ΔE	TÄR 0.3 VAR VN	26	17	9	5	4	0
	TÄR 0.7 VAR VN	24	12	12	6	4	2
ΔT	TÄR 0.3 VAR VJ	25	16	9	2	5	2
	TÄR 0.7 VAR VJ	25	13	12	3	4	5
ΔE	TÄR 0.3 VAR VJ	25	21	4	2	0	2
	TÄR 0.7 VAR VJ	25	16	9	4	1	4

Dies bestätigt die bereits gefundenen Ergebnisse zum Einfluss der physikalischen Randbedingungen. Jedoch zeigen kaum mehr als 50% der Probanden in den einzelnen Untersuchungsbedingungen solche Trends (Tab. 20). Die Probanden, die in ΔT eindeutige Sensibilisierungsneigung zeigen, tun dies, bis auf wenige Ausnahmen, auch in ΔE . Die Sensitivierungsparameter sind also bei diesen Probanden konsistent. Knapp die Hälfte aller Probanden, besonders jene unter den Bedingungskombinationen VAR VJ sowie im Maß ΔE , zeigen keine eindeutigen Verläufe im Sinne der Sensitivierungshypothese. Die Überprüfung des Zusammenhangs der Sensitivierungsparameter in dieser Subgruppe zeigt keinen Unterschied zur Gruppe der Sensitivierer ($r=0.80$), das bedeutet, dass auch diese Probanden die ΔT -Reaktion konsistent mit ihrer subjektiven Empfindung ausgeführt haben.

Weiterhin zeigt das Bereichskriterium, dass die Werte der Daten mit hypothesenkonformem Trend überwiegend im Gewöhnungsbereich liegen. Bei Zutreffen der Sensitivierungshypothese könnte dies bedeuten, dass die Reiztemperaturen zu niedrig angesetzt waren, um überhaupt Sensitivierung messen zu können. Demnach müsste für die Verlaufstypen unterschiedliche Temperaturbereiche nachweisbar sein, nämlich für Typ A die niedrigsten und für Typ S die höchsten Temperaturen. Typ AS sollte irgendwo zwischen diesen Temperaturen liegen; da hier der Bereich nahe der Schmerzschwelle scheinbar optimal ermittelt wurde, treten etwa gleich viele Werte der Gewöhnung sowie der subjektiven Sensitivierung auf.

Zur weiteren explorativen Charakterisierung der Sensitivierer-Subgruppen werden nur noch die Daten unter der Bedingung VAR VN betrachtet, da hier am ehesten eindeutige Verläufe von ΔT und ΔE gemäß Sensitivierungshypothese beobachtet werden und der Einfluss der Variationsbedingung noch nicht klar ist. Um zu überprüfen, ob die Typen A, AS und S des Bereichskriteriums tatsächlich in Abhängigkeit von der absoluten Ausgangslage der Reizstufen entstehen, werden die Temperaturen der letzten Selbsteinstellung SS_{LSE} für die drei Subgruppen der Sensitivierer betrachtet (Tab. 21). Die selbsteingestellte Schmerzschwelle definiert dabei die absolute Ausgangslage der Reizserie. Als Ergänzung werden für die Subgruppen die phasischen Schmerzschwellen SS_{PHAS} sowie die aufgrund der Regressionen der Sensitivierungskennwerte mit der Reizintensität bestimmten "unverzerrten" Schmerzschwellen SS_{REG} bestimmt (Tab. 21).

Tabelle 21

Schmerzschwellen in den "Sensitivierer"-Subgruppen

Reg. dT	N	SS_{PHAS} MW \pm SD; Median	SS_{REG} MW \pm SD; Median	SS_{LSE} MW \pm SD; Median
Typ A	11	45.7 \pm 2.0; 45.6	47.1 \pm 1.5; 47.5	44.8 \pm 1.1; 44.9
Typ AS	11	43.9 \pm 2.0; 43.1	45.2 \pm 1.0; 45.2	44.4 \pm 1.1; 44.6
Typ S	4	46.3 \pm 2.1; 45.8	44.8 \pm 2.0; 44.2	46.4 \pm 1.7; 46.0
Vergl. ¹		$\chi^2 = 5.1 / p = .077$	$\chi^2 = 8.7 / p = .013 *$	$\chi^2 = 4.0 / p = .134$
Reg. dE				
Typ A	8	46.5 \pm 1.4; 46.7	46.2 \pm 2.3; 46.9	45.1 \pm 1.0; 44.9
Typ AS	11	44.1 \pm 1.5; 43.6	45.1 \pm 1.1; 45.1	44.5 \pm 1.2; 44.6
Typ S	2	45.0 \pm 0.6; 45.0	44.7 \pm 0.4; 44.7	46.0 \pm 0.9; 46.0
Vergl. ¹		$\chi^2 = 7.8 / p = .020 *$	$\chi^2 = 5.8 / p = .056$	$\chi^2 = 3.2 / p = .206$

¹ Kruskal-Wallis-Test

Auffällig bei allen Subgruppen ist, dass die phasischen Schmerzschwellen im Mittel etwas höher sind als in der Gesamtstichprobe (Tab. 21). Für die absolute Ausgangs-

lage der Sensitivierungsreize trifft dies jedoch nicht zu, die selbsteingestellte Schmerzschwelle erscheint nur beim Typ S erhöht. Die Hypothese, dass die Sensitivierer vom Typ S fast ausschließlich sensitivierte Werte zeigen, weil die Reizintensität höher als bei den anderen Subgruppen sei, kann aufgrund der kleinen Fallzahlen weder ganz verworfen noch bestätigt werden. Tatsächlich zeigt die Subgruppe Typ S im Mittel höhere Selbsteinstellungen SS_{LSE} als die anderen Gruppen, der Unterschied wird jedoch nicht signifikant (Tab. 21). Für den zweiten Teil der Annahme unterschiedlicher Reizintensitäten bei den Subgruppen, nämlich dass die Subgruppe Typ A die niedrigste Ausgangslage hätte, lässt sich dagegen kein brauchbares Indiz finden. Auch der Vergleich aller "Sensitivierer" mit der Restgruppe ergibt keinen Hinweis auf unterschiedliche Ausgangstemperaturen, die selbsteingestellte Schmerzschwelle ist bei beiden Gruppen praktisch identisch (Median 45.1°).

Beziehung von "subjektiver" und "objektiver" Schmerzschwelle: Auffällig ist bei Begutachtung der drei Schmerzschwellen, dass, außer bei der selbsteingestellten Schmerzschwelle SS_{LSE} , Unterschiede der drei Subgruppen bei SS_{PHAS} und SS_{REG} teilweise signifikant und ansonsten als Trend angedeutet sind. Die Darstellung der individuellen Schwellen SS_{LSE} und SS_{REG} für die Subgruppen zeigt, dass die beiden Schmerzschwellen tatsächlich die drei Sensitivierungstypen A, AS und S trennen und zwar durch ihr Verhältnis (Abb. 38 a,b). Bei Sensitivierern vom Typ A ist der "Umschlagpunkt" von Gewöhnung nach subjektiver Sensitivierung immer bei einer höheren Reizintensität als die selbsteingestellte subjektive Schmerzschwelle, bei Sensitivierern vom Typ S ist es umgekehrt. Bei der Subgruppe Typ AS, die gleichermaßen Gewöhnung und subjektive Sensitivierung in der tonischen Reizserie zeigt, sind "subjektive" und "objektive" Schmerzschwelle beinahe gleich groß.

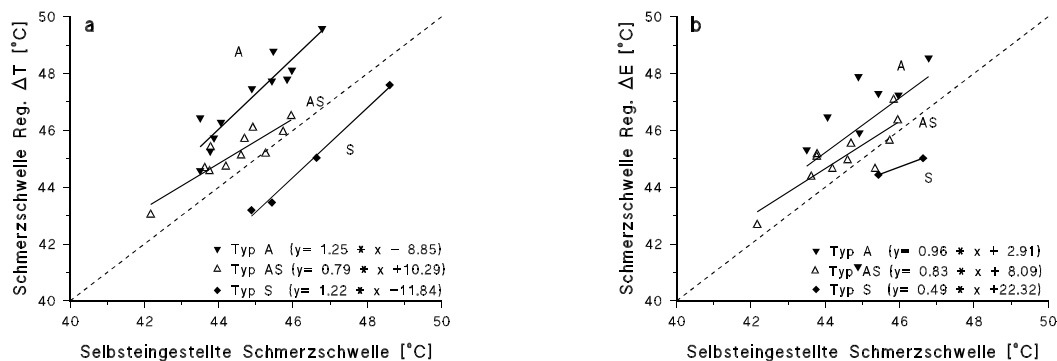


Abb. 38: Beziehung der Schmerzschwellen SS_{LSE} und SS_{REG} bei den "Sensitivierern": a) nach Regression von ΔT auf T ; b) nach Regression von ΔE auf T

Ein solcher Effekt wäre mit unterschiedlich steilen psychometrischen "Sensitivierungsfunktionen" der drei Gruppen erklärbar. Die "objektiven Schwellen" würden demnach bei zunehmender Steigung der Regression von ΔT bzw. ΔE auf die Reiztemperatur immer kleiner, wobei die Steilheit der Regressionsgeraden vom Typ A über AS bis zu Typ S zunehmen sollte. Gruppenunterschiede dieser Steigungen bei den ΔT -Regressionen sind jedoch nicht signifikant ($\chi^2=3.3$; $p=.190$); bei ΔE liegt immerhin ein Trend vor ($\chi^2=5.7$; $p=.057$). Möglicherweise wird die gemäß Sensitivierungshypothese operationalisierte "unverzerzte Schmerzschwelle" also vom Ausmaß der Sensibilisierungsneigung beeinflusst, die für Untergruppen von Probanden wahrscheinlich unterschiedlich ist.

6.4. Diskussion

Die in der Vorstudie entwickelte Sensitivierungsprozedur P2 erweist sich auch in dieser Studie zur *Abbildung von Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize* geeignet. Unter allen Versuchsbedingungen werden in den beiden Sensitivierungsparametern ΔT und ΔE Werte gemessen, die Gewöhnung und subjektive Sensitivierung anzeigen. Die Operationalisierung der beiden Parameter scheint sich darüber hinaus zu bewähren, da die Probanden die beiden Maße in konsistenter Weise anwenden. Die Sensitivierungskennwerte hängen eng miteinander zusammen, und es gibt bisher keine Hinweise für eine Dissoziation von Verhaltensmaß (ΔT) und subjektiver Einschätzung (ΔE) der Wahrnehmungsveränderun-

gen. Allerdings scheinen schnelle Temperaturänderungsraten die ΔT -Reaktion tatsächlich zu erschweren, was konform ist mit der in der Vorstudie beschriebenen Regelproblematik der Reizmaschine (vgl. 4.2.). Die Variation des tonischen Reizes vermindert ebenso den Zusammenhang von ΔT und ΔE , was darauf hinweist, dass die Reizvariation als Störgröße wirksam wird. Im Vergleich zur Studie von SEVERIN ET AL. (1985) werden folgende *Merkmale der "subjektiven Sensitivierung"* auch im vorliegenden Experiment gefunden:

- a) Beide Sensitivierungsparameter zeigen unter bestimmten prozeduralen Randbedingungen (TÄR, VAR) einen signifikanten und konsistenten Zusammenhang mit der Reizintensität.
- b) Mit steigender Reiztemperatur ist ein signifikanter linearer Trend in Richtung abnehmender Gewöhnung bzw. zunehmender subjektiver Sensitivierung zu beobachten.
- c) Die als "Übergangsbereich von Gewöhnung zu subjektiver Sensitivierung" operationalisierte Schmerzschwelle unterscheidet sich in nahezu allen Untersuchungsbedingungen nicht von der subjektiven Schmerzschwelle, die mit phasischen Reizen gemessen wurde.
- d) Der Effekt der Reiztemperatur auf die Sensitivierungsparameter wird deutlicher, wenn statt der absoluten Reiztemperatur individuell auf die Schmerzschwelle bezogene Reizstufen betrachtet werden.

Hinsichtlich dieser Merkmale subjektiver Sensitivierung konnten die ursprünglichen Ergebnisse der Studie von SEVERIN (1985) weitgehend repliziert werden. Eine Einschränkung ist dabei, dass der Zusammenhang der absoluten Reiztemperatur mit ΔT in der SEVERIN-Studie sehr viel enger war als im vorliegenden Experiment (vgl. 2.5.3.). Die hohe Korrelation dieser Daten in der SEVERIN-Studie von -0.86 überschätzt jedoch als Pearson-Korrelation diesen Zusammenhang, da mit Sicherheit bei solchen Prozeduren Ausreißerwerte auftreten, welche den Pearson-Koeffizient verzerren. Eine weitere Ursache der höheren Korrelation liegt sicherlich im größeren Temperaturbereich, der in der SEVERIN-Studie untersucht wurde.

Möglicherweise gibt es auch noch prozedurale oder methodische Unterschiede der beiden Sensitivierungsprozeduren. Trotz weitgehender Anpassung des experimentellen Aufbaus an die ursprüngliche Anordnung existiert noch ein Unterschied, der ebenfalls den schlechteren Zusammenhang zwischen ΔT und der Reizstärke erklären könnte. Die Temperaturregelung bestand im SEVERIN-Experiment aus einem Potentiometerrad, während in Prozedur P2 eine Regelung mit diskreten Tasten verwendet wurde (vgl. 5.3.3.). Diese Art der Regelung mit zwei Tasten könnte für die Probanden schwieriger zu bedienen sein als mit einem eindimensionalen Manipulandum. Eine solche Möglichkeit erscheint vor allem plausibel, wenn man die gerä-

tespezifischen Regelartefakte berücksichtigt (vgl. 4.2.).

Eine zusätzliche *Prüfung der Sensitivierungshypothese* wurde im vorliegenden Experiment durchgeführt, die in der ursprünglichen SEVERIN-Studie nicht berücksichtigt wurde. Auf jeder Reizstufe wurde untersucht, ob die Sensitivierungsparameter signifikant von Null verschieden sind. Die Analyse nach diesem strengeren Kriterium zeigt, dass deutliche Abweichungen ausschließlich im Sinne von Gewöhnung unterhalb der Schmerzschwelle gefunden werden, während oberhalb der Schmerzschwelle weder eindeutig Gewöhnung noch subjektive Sensitivierung auftritt.

Die *Untersuchung der physikalischen Randbedingungen* der subjektiven Sensitivierung zeigt weder für die Temperaturänderungsrate noch für die Variation des tonischen Reizes eindeutige Effekte. Insgesamt scheint jedoch ein Trend zu einem engeren Zusammenhang von Reiztemperatur und Sensitivierungsparametern bei der schnelleren TÄR von 0.7°C/s vorzuliegen. Ein starker Effekt von TÄR wäre vor allem aufgrund der Regelproblematik und wegen prolongierter Reizdauer durch langsame Änderungsraten zu erwarten gewesen (vgl. 6.1.). Für künftige Studien wird aufgrund der vorliegenden Daten die TÄR 0.7°C/s bevorzugt, weil der Effekt der Reizstärke auf die Sensitivierungsparameter tendenziell größer ist und weil die bei langsamen Raten temperaturabhängige Disproportionalität der Gesamtreizdauer vermieden wird.

Auch die Variation VAR des tonischen Reizes hatte keinen signifikanten Effekt auf die Sensitivierungsparameter, wohl aber auf deren Zusammenhang (s.o.). Dies weist auf einen störenden Einfluss der Variation hin, der eine mit der subjektiven Empfindung konsistente ΔT -Reaktion scheinbar erschwert. Der Zusammenhang zwischen Reiztemperatur und Sensitivierungsparametern scheint darüber hinaus unter VAR VJ geringer als bei VAR VN zu werden, was in den mittleren ΔT und ΔE -Werten als ein Rückgang der Gewöhnung unterhalb der Schwelle sichtbar ist. Die Vermutung, man könne mit der Reizvariation den Wahrnehmungs-"set" der Probanden so verändern, dass leichter Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf der tonischen Reize entdeckt werden, scheint demnach nicht zuzutreffen. Über die Wahrnehmbarkeit der zeitlichen Summation kann leider keine eindeutige Aussage getroffen werden, weil der Effekt von VAR nicht signifikant ist und zudem nur im Gewöhnungsbereich sichtbar ist. Allerdings bietet sich eine Interpretation an, die den Rückgang der Gewöhnung unter der Variationsbedingung VAR VJ erklären könnte. Möglicherweise werden durch die ständigen Reizänderungen Warmfasern daran gehindert vollständig zu adaptieren, weil diese Fasern vor allem auf Reizänderungen sensibel reagieren (DARIAN-SMITH, 1984). Diese ständige Aktivierung von Warmfasern könnte gerade im Bereich unterhalb der Schmerzschwelle den beobachteten Effekt erklären.

Zum "*Rational des unverzerrten Schmerzurteils*" der SEVERIN-Studie wurden einige

wichtige Hinweise gewonnen. Etwa die Hälfte aller Probanden haben individuelle Verläufe der Sensitivierungsparameter, die im Sinne der Sensitivierungshypothese die Angabe eines "Übergangsbereichs" von Gewöhnung zu subjektiver Sensitivierung ermöglichen, während in der Restgruppe keine eindeutigen Trends in den Sensitivierungsparametern erkennbar sind. Die Daten der Restgruppe sind demnach nicht mit der Sensitivierungshypothese vereinbar, was entweder ein Methodenartefakt bedeuten kann oder die Möglichkeit, dass bei diesen Probanden keine subjektive Sensitivierung messbar ist. Da keine unterschiedlichen Ausgangstemperaturen der beiden Subgruppen feststellbar sind und bei beiden Gruppen die Sensitivierungsparameter konsistent benutzt wurden, liegt die Vermutung nahe, dass die "individuelle psychometrische Funktion" der Sensitivierungshypothese nicht in jedem Fall messbar ist. Wenn die subjektive Sensitivierung das perzeptive Korrelat der peripher-sensorischer Nozizeption wäre, hätten schließlich alle Probanden im untersuchten Temperaturbereich eine solche Reaktion zeigen müssen.

Gegen das Rational der "unverzerrten" Schmerzschwelle spricht weiterhin die große Variabilität der bei den "Sensitivierern" über Regressionen ermittelten "objektiven" Schmerzschwelle *SSREG*. Ein von psychologischen Urteilstendenzen unbeeinflusste Schmerzschwelle sollte eher durch die periphere Nozizeption bestimmt sein, und aus der Mikroneurografie ist bekannt, dass die Reaktionsschwellen peripherer Nozizeptoren kaum variieren (vgl. 2.1.).

Die Identifikation von drei Typen "hypothesenkonformer" Verläufe von ΔT bzw. ΔE über die Reizstufen zeigt immerhin, dass die Annahme eines "Übergangsbereichs" von Gewöhnung zu subjektiver Sensitivierung bei einem Teil der Probanden plausibel ist. Im Sinne der Sensitivierungshypothese hätten sich die drei Typen jedoch durch unterschiedliche Ausgangstemperaturen unterscheiden müssen, was nicht eindeutig bestätigt werden konnte. Lediglich die Probanden, die ausschließlich sensitivieren, zeigen eine gegenüber den anderen Typen etwas erhöhte Ausgangstemperatur. Ein weiterer Befund zeigt, dass die absolute Ausgangstemperatur möglicherweise nicht die relevante Variable ist, welche die subjektive Sensitivierung bestimmt. Zunehmende subjektive Sensitivierung geht nämlich möglicherweise einher mit steileren Reiz-Reaktionsfunktionen der Sensitivierungsparameter. Da dieser Effekt wahrscheinlich nicht von der Reizgröße abhängt (s.o.), könnte er auf eine "intrinsische" und interindividuell unterschiedliche Sensibilisierungsneigung in der Schmerzverarbeitung verweisen, die mit der Sensitivierungsprozedur gemessen werden kann.

7. Teilstudie II: Verschiedene Schmerzmaße im experimentellen Hitzeschmerzmodell

7.1. Fragestellungen

Nach Optimierung der prozeduralen Randbedingungen der Sensitivierungsprozedur P2 in Teilstudie I wird in Teilstudie II nochmals die Sensibilisierungsneigung Gesunder untersucht. Es soll nochmals repliziert werden, ob die Charakteristik der Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize mit dem bis dahin ausgearbeiteten Verfahren stabil bleiben. Zusätzlich werden weitere Kennwerte der Schmerzverarbeitung im tonischen Hitzereizmodell ergänzt und im Zusammenhang mit den Sensitivierungsparametern untersucht. Die experimentellen tonischen Hitzereize werden anhand von Reiz-Reaktionsfunktionen im gesamten relevanten Empfindungsbereich und mit mehrdimensionalen Schmerzmaßen näher beschrieben. Die Beziehungen aller untersuchten Kennwerte der Schmerzverarbeitung werden dargestellt, ebenso wie Aspekte der Zuverlässigkeit der verschiedenen Messungen.

Größenschätzung tonischer Hitzereize

In der Beurteilung phasischer experimenteller Schmerzreize unterschiedlicher Modalität sind Eigenschaften und Leistungsfähigkeit verschiedener direkter Skalierungsmethoden, wie der Visuellen Analogskala (VAS), der Kategorienunterteilung oder Skalen auf der Basis verbaler Deskriptoren relativ gut untersucht (vgl. 2.5.1.). Über den Gebrauch absoluter Größenschätzung in tonischen Reizmodellen ist dagegen relativ wenig bekannt. Es ist ungeklärt, ob tonische Hitzereize anhand solcher Verfahren "global" beurteilt werden können und wie die psychophysikalischen Kennwerte solcher Skalierungen aussehen. Weiterhin waren für das experimentelle Schmerzmodell Kennwerte der Schmerzverarbeitung bei weit überschwelligen Reizstärken gefordert, welche die "punktuellen" psychophysikalischen Schwellenmaße ergänzen (vgl. 2.5.1.; 3.). Die tonischen Hitzereize der Sensitivierungsprozedur werden deshalb im ganzen relevanten Empfindungsbereich durch *Reiz-Reaktionsbeziehungen auf der Basis absoluter Größenschätzungen* charakterisiert. Dabei werden zwei Verfahren der Größenschätzung, die Kategorienunterteilung (KAT) und die Visuelle Analogskala (VAS), in zwei Untersuchungsgruppen verglichen, um die Anwendbarkeit dieser Verfahren auf tonische Reize zu überprüfen, und um ein optimales Verfahren für die Schmerzmessung im tonischen Schmerzmodell zu identifizieren.

Mehrdimensionale Beurteilungen experimenteller tonischer Hitzereize

Eine weitere Forderung im Sinne adäquater Beschreibung experimenteller und klinischer Schmerzen war die mehrdimensionale Schmerzmessung (vgl. 2.5.1. & 3.).

Die Einordnung der experimentellen Schmerzreize auf den Subskalen des McGill-Pain Questionnaire (MPQ) soll zeigen, in welchem Maße vor allem sensorische und affektive Schmerzanteile die Schmerzverarbeitung tonischer Hitzeschmerzreize kennzeichnen. Bisher existieren nur wenige Studien, in denen der MPQ überhaupt auf experimentelle Schmerzreize angewendet wird (vgl. 2.5.1.). Nur in einer Studie wird der MPQ in der Beurteilung phasischer und tonischer Hitzereize angewendet, jedoch werden die Daten einer Faktorenanalyse unterzogen und die Daten der ursprünglichen Subskalen nicht berichtet (LEHMANN, 1987). Um diese Lücke für das tonische Hitzeschmerzmodell zu schließen, werden die Ergebnisse, vor allem der sensorischen und affektiven Subskalen des MPQ, im Zusammenhang mit den Einschätzungen anderer experimenteller Reizmodalitäten dargestellt. Nach den bisherigen Überlegungen zum Reizmodell sollten tonische Reizmodelle gegenüber phasischen Schmerzreizen eher durch affektive Schmerzanteile charakterisiert sein (vgl. 2.5.2.; 3.). Weitere Vergleichsdaten des MPQ in der Beurteilung klinischer Schmerzen werden aus anderen Studien herangezogen, da bisher noch keine eigenen Daten aus Patientengruppen vorlagen. Weitere Belege für die klinische Bedeutsamkeit des tonischen Hitzeschmerzes sollen anhand solcher Beurteilungen gefunden werden.

7.2. Methodik

7.2.1. Allgemeine Methodik

Es wurden ausschließlich gesunde Probanden untersucht (vgl. 5.1.). Die experimentellen Basisprozeduren für Warm-, Kalt-, und Schmerzsensibilität wurden verwendet, ebenso wie die optimierte Sensitivierungsprozedur P2 (vgl. 5.3.3.). Als Temperaturänderungsrate aller Prozeduren wird jetzt nur noch 0.7°C/s verwendet. Der Sensitivierungsparameter ΔE wird ab dieser Teilstudie über eine Bildschirm-skala erhoben (vgl. 5.2.).

7.2.2. Versuchsplanung und abhängige Variablen

Das Design der Studie ist ein Zwei-Gruppen-Versuchsplan mit Messwiederholung. Der Gruppenfaktor ist durch die Größenschätzskala definiert, die zur Beurteilung der tonischen Reize in der Sensitivierungsprozedur P2 verwendet wird. Die Gruppe SKAL_{VAS} verwendet eine Visuelle Analogskala (VAS), während Gruppe SKAL_{KAT} ein Kategorienunterteilungsverfahren benutzt (vgl. 5.2.). Die Messwiederholung T wird zur Untersuchung der Reliabilität aller abhängigen Parameter durchgeführt. In

randomisierter Abfolge wird einmal der Thenar der rechten Hand und einmal der Thenar der linken Hand unter ansonsten gleichen prozeduralen Bedingungen untersucht (Faktor Reizort: R_{Links} , R_{Rechts}).

Mit allen Faktoren gekreuzt ist die analog Teilstudie I realisierte relative Reizintensität S_I , mit insgesamt 9 auf die Schmerzschwelle bezogenen Intensitätsstufen. Die Zuordnung zu den beiden Gruppen SKAL bzw. der Reizort R des ersten Untersuchungsdurchgangs erfolgt nach einem Blockbildungsplan, der systematische Effekte der Messreihenfolge und der Gruppenzuweisung verhindern soll.

Tabelle 22

Mehrfaktorielles Design von Teilstudie II (N=23)

SKAL _{VAS}				SKAL _{KAT}			
t1		t2		t1		t2	
R_{Links}	R_{Rechts}	R_{Links}	R_{Rechts}	R_{Links}	R_{Rechts}	R_{Links}	R_{Rechts}
S_{I1-9}	S_{I1-9}	S_{I1-9}	S_{I1-9}	S_{I1-9}	S_{I1-9}	S_{I1-9}	S_{I1-9}
S1	S2	S2	S1	S3	S4	S4	S3
N=8	N=5	N=5	N=6	N=5	N=5	N=5	N=5

Als *abhängige Maße* werden die analog Teilstudie I operationalisierten Kennwerte der Wahrnehmungsveränderung im Verlauf tonischer Reize, ΔT und ΔE , gemessen. Bei diesen Variablen werden zur Überprüfung der Replikation von Teilstudie I die Haupteffekte der Reizintensität S_I sowie zur Klärung der Reliabilität der Sensitivierungsparameter die Effekte der Messwiederholung T untersucht. Weitere obligatorische Maße des experimentellen Schmerzmodells sind die Messung der Warm-Kalt-Sensibilität sowie die Messung phasischer und tonischer Schmerzschwellen.

Die Größenschätzungen der einzelnen experimentellen tonischen Hitzereize wird sofort am Ende eines Reizes entweder mit der Visuellen Analogskala (SR_{VAS}) oder mit der Kategorienunterteilung (SR_{KAT}) über eine Bildschirmskala erhoben (vgl. 5.2.).

Als deutschsprachige Parallelversion des MPQ wird die "Münchner Schmerzwortskala" (MSS) als "paper-pencil" Verfahren nach dem Abschluss der Sensitivierungsprozedur gegeben (vgl. 2.5.1. "Mehrdimensionale Schmerzmessung"). Die Probanden haben die Aufgabe, den "jeweils intensivsten" tonischen Hitzereiz der

gesamten Sensitivierungsprozedur zu beurteilen. Die Variablen der MSS-Subskalen enthalten analog dem MPQ Kennwerte für sensorische (MSS_{SENS}), affektive (MSS_{AFF}), evaluativ-kognitive (MSS_{EVAL}) Schmerzanteile sowie eine gemischte Restgruppe (MSS_{GEM}). Die Abfrage der fünfstufigen Ratingskala des "present-pain-index" (PPI) wurde so instruiert, dass ebenfalls bezüglich des intensivsten experimentellen Schmerzreizes geurteilt wurde (MSS_{PPI}).

7.3. Ergebnisse

7.3.1. Warm- und Kaltsensibilität, phasische und tonische Schmerzschwellen

Die Warm- und Kaltschwellen dienten als Kontrollvariablen und werden deshalb hier nur für die erste Messung t1 dargestellt (Tab. 23). Alle Schwellen lagen im Normalbereich, weshalb keine Ausschlüsse aufgrund veränderter Thermästhesie erforderlich wurden. Es gab keine Unterschiede der Warm-Kalt-Sensibilität in den Untersuchungsgruppen.

Tabelle 23

Warm- und Kaltsensibilität in Teilstudie II

Gruppen	Kaltschwelle (t1)	Warmschwelle (t1)
SKAL _{VAS} (N=13)	-1.4 - -0.4; -0.73 ± 0.3	0.8 - 3.7; 1.70 ± 0.9
SKAL _{KAT} (N=10)	-1.1 - -0.4; -0.71 ± 0.2	1.0 - 2.5; 1.58 ± 0.4
Vergleich ¹	n.s.	n.s.

¹ Mann-Whitney-U-Test

Auch für die phasischen Schmerzschwellen wurden keine auffälligen Werte entsprechend den Normdaten beobachtet (vgl. 5.1.). Tonische Schmerzschwellen scheinen immer etwas kleiner zu sein als phasische Schmerzschwellen, was bedeutet, dass tonische Reize schmerzhafter sind (Tab. 24). Die Beziehung der beiden Schwellenmaße in dieser Stichprobe wird in Teilstudie III noch genauer untersucht. Zwischen den Untersuchungsbedingungen sind jedoch keine signifikanten Unterschiede der beiden Kennwerte zu finden (Tab. 24). Mögliche Effekte des Hauptde-

signs sind deshalb nicht auf unterschiedliche Schmerzsensibilität zurückzuführen.

Tabelle 24

Phasische und tonische Schmerzschwellen in Teilstudie II

Gruppen	SS _{PHAS} (t1)	SS _{TON} (t1)
SKAL _{VAS} (N=13)	41.2 - 48.3; 45.8±2.1; 45.9	40.5 - 46.9; 44.7±1.8; 44.7
SKAL _{KAT} (N=10)	41.1 - 47.9; 45.1±2.0; 45.4	43.8 - 46.9; 45.0±1.0; 44.9
Vergleich ¹	n.s.	n.s.

¹ Mann-Whitney-U-Test

7.3.2. Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize

Einfluss der Messwiederholung: Für die Sensitivierungsparameter ΔT und ΔE wurde zunächst geprüft, ob Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten bestehen. Für die beiden Variablen konnten keine signifikante Effekte der Reihenfolge der Messungen an linker und rechter Hand gefunden werden (MANOVA für Messwiederholungsdesigns; ΔT : $p=.159$; ΔE : $p=.216$). Statt dem Einfluss der Messwiederholung wird deshalb in der folgenden Darstellung der Aspekt der Lateralität oder Händigkeit näher betrachtet. Die Daten beider Messzeitpunkte werden deshalb nach den Bedingungen "Messung an linker Hand" und "Messung an rechter Hand" zusammengefasst. Der Effekt der Lateralität ist in diesem Fall identisch mit dem Effekt der Händigkeit, da keine Linkshänder in der Stichprobe waren.

Einfluss der absoluten Reizstärke: Die Rohdaten von ΔT und ΔE sind ähnlich verteilt wie unter der entsprechenden Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN in Teilstudie I (Abb. 39 a-d). Bei beiden Sensitivierungsparametern ist ein Großteil der Werte nahe oder gleich Null, während die restlichen Daten sowohl Gewöhnung als auch subjektive Sensitivierung anzeigen. Auffällig beim Vergleich mit Teilstudie I (TÄR 0.7 - VAR VN) ist, dass die beste visuelle Übereinstimmung für die ΔT -Verteilung die Untersuchung an der rechten Hand ist, während für ΔE eher die Daten der linken Hand vergleichbar sind (Abb. 39 d). Für die ΔT -Messungen an der linken Hand bzw. für ΔE an der rechten Hand, scheint nach der Regression kein Effekt der absoluten Reizintensität erkennbar (Abb. 39 a,c).

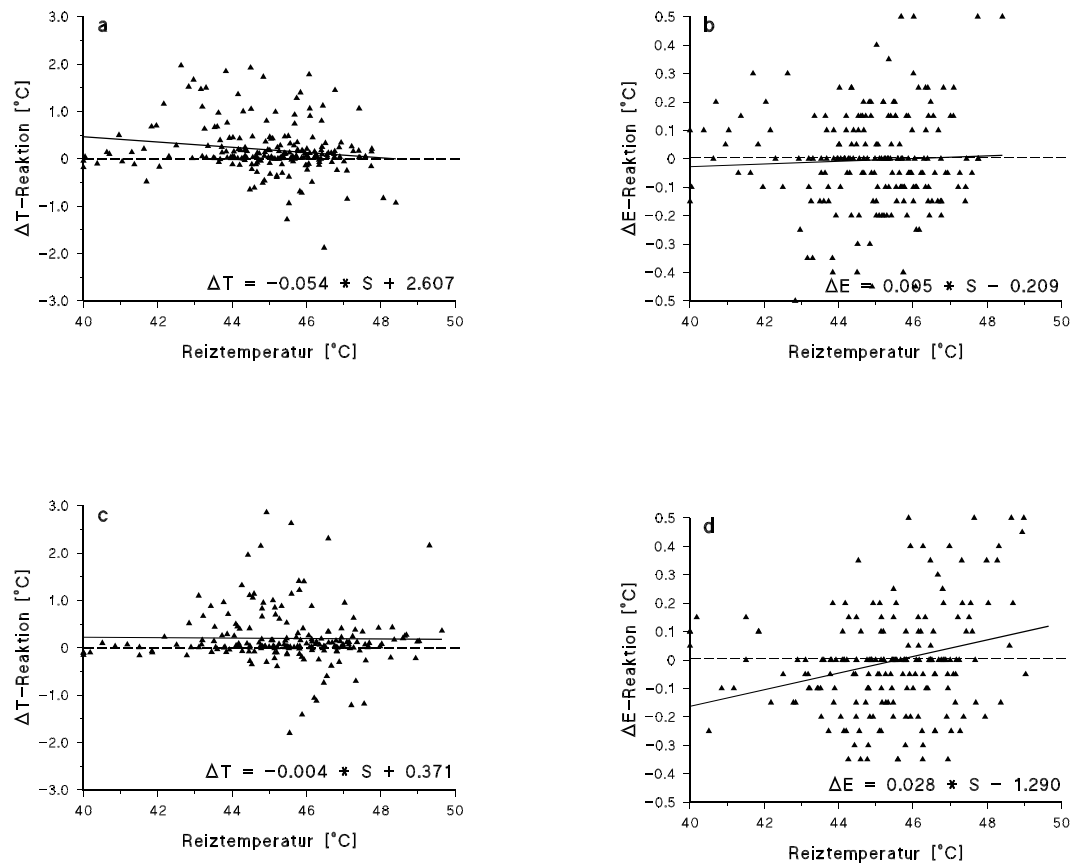


Abb. 39: a) Punktdiagramm ΔT * T1 am Reizort "Rechte Hand" (t1,t2)
 b) Punktdiagramm ΔE * T1 am Reizort "Rechte Hand" (t1,t2)
 c) Punktdiagramm ΔT * T1 am Reizort "Linke Hand" (t1,t2)
 d) Punktdiagramm ΔE * T1 am Reizort "Linke Hand" (t1,t2)

Die Kennwerte ΔT und ΔE zeigen nur einen geringen Zusammenhang mit der absoluten Reizintensität T1, dagegen sind die Korrelationen mit den relativen Festreizstufen S_I wie in Teilstudie I signifikant (Tab. 25). Die gemäß Sensitivierungshypothese erwartete Abhängigkeit der Wahrnehmungsmodulationen von der Reizintensität scheint also eher für einen interindividuell variablen Intensitätsbereich zutreffend als für einen fixen Temperaturbereich. Dies spricht wiederum für die Annahme einer individuellen psychometrischen Funktion der Sensitivierungsparameter, die bereits im Rahmen der Sensitivierungshypothese geäußert wurde (vgl.

2.5.3.). Das methodische Vorgehen bei der individuellen Kalibrierung der Sensitivierungsreize auf eine selbsteingestellte, subjektive Schmerzschwelle scheint damit sinnvoll zu sein (vgl. 5.3.3.). Allerdings konnte die psychometrische Funktion nicht in jedem Fall nachgewiesen werden, ebenso wenig wie die unterschiedliche Ausgangslage solcher Funktionen (vgl. 6.3.7.).

Tabelle 25

Rangkorrelationen von ΔT und ΔE mit der Reizintensität

Lateralität		Korrelationen ΔT^1		Korrelationen ΔE^1	
		T1	S _I	T1	S _I
Rechte Hand	(N= 203)	-.117	-.215 **	-.019	.199 **
Linke Hand	(N= 199)	-.002	-.182 *	.239 ***	.315 ***

¹ Prob. > |R| für H₀: Parameter=0

Trendanalyse des Effekts relativer Reizstärke: Die nonparametrische Trendanalyse der Zusammenhänge der relativen Reizintensität S_I mit den Kennwerten der Wahrnehmungsveränderung ΔT und ΔE zeigt konsistent mit den Ergebnissen aus Teilstudie I, dass die Beziehungen der Variablen am ehesten mit linearen Trends beschrieben werden können (Tab. 26). Für ΔT ist jedoch der lineare Trend nicht signifikant; die Analyse der ΔT -Werte über den relativen Festreizstufen zeigt, dass die mittleren ΔT -Werte eher eine "Sprungstelle" nahe der Schmerzschwelle zeigen, als einen monotonen Trend. Einer relativ gleich bleibenden Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen folgt bei schmerzhaften Intensitäten ein Bereich ohne eindeutige Wahrnehmungsveränderung (Abb. 40 a). Der Zusammenhang von ΔE folgt jedoch konsistent unter beiden Versuchsbedingungen einem signifikanten linearen Trend, der auch deutlich in den mittleren ΔE -Reaktionen über den relativen Reizstufen sichtbar ist (Abb. 40 b,d).

Tabelle 26*Trendtests¹ des Zusammenhangs von relativer Reizintensität S_I mit ΔT und ΔE*

	Rechte Hand			Linke Hand		
	lin.	quad.	kub.	lin.	quad.	kub.
ΔT	1.5 T	-0.3	-0.8	1.1	-0.2	0.8
ΔE	3.3 ***	0.5	-0.5	4.9 ***	0.8	0.4

¹ Verteilungsfrei mit orthogonalen Polynomen; Prüfstatistik H; einseitige Testung.

Effekte der relativen Reizintensität: Die Regressions- und Varianzanalysen für den Zusammenhang der Parameter ΔT und ΔE mit der relativen Reizintensität S_I zeigen, dass nur für ΔE der Effekt der relativen Reizintensität nachweisbar ist. Für ΔT ist weder der Steigungsparameter der Regression noch die Varianzanalyse signifikant (Tab. 27). Im Gegensatz zur Teilstudie I kann in diesen Daten der Trend zur Sensibilisierung im Verhaltensmaß nicht mehr nachgewiesen werden.

Tabelle 27*Zusammenhang von ΔT und ΔE mit S_I nach Untersuchungsbedingungen*

Bedingung (N)	Regression $\Delta T = a^1 * T1 + b^1$	F (VA)	p > F
Rechte Hand (203)	$\Delta T = -0.027 * T1 + 0.32^{***}$	3.27	.072
Linke Hand (199)	$\Delta T = -0.025 * T1 + 0.32^{***}$	2.14	.145
Regression $\Delta E = a^1 * T1 + b^1$			
Rechte Hand (198)	$\Delta E = 0.016^{***} * T1 - 0.08^{**}$	11.71	.0008 ***
Linke Hand (225)	$\Delta E = 0.022^{***} * T1 - 0.11^{***}$	18.59	.0001 ***

¹ Prob. > |T| (T für H0: Parameter=0)

Wahrnehmungsveränderungen bei tonischen Hitzereizen: Die mittleren ΔT -Reaktionen über den relativen Festreizstufen, getrennt nach diesen beiden Untersuchungsbedingungen betrachtet, zeigen signifikante Wahrnehmungsveränderungen

bei tonischen Hitzereizen in Form von Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen und nahe der Schmerzschwelle (Abb. 40 a-d). Wie bereits angedeutet, ist bei ΔT jedoch kein Trend in Richtung kleineren ΔT -Reaktionen in Abhängigkeit von der Reizintensität messbar. Die mittleren ΔT -Werte zeigen bis zur Schmerzschwelle eine relativ gleich bleibende Abweichung von Null. Dagegen ist bei ΔE unter beiden Bedingungen ein linearer Trend in Abhängigkeit von der Reizintensität nachweisbar, jedoch sind die Abweichungen der Werte von Null nicht signifikant (Abb. 40 b,d). Wahrnehmungsmodulationen im Sinne von subjektiver Sensitivierung werden bei keinem der beiden Reaktionskanäle und unter keiner Bedingung signifikant. Lediglich bei der ΔE -Reaktion ist ein Trend zur subjektiven Sensitivierung mit steigender relativer Reizintensität zu beobachten (Abb. 40 b,d). Dies Ergebnis repliziert zumindest in Teilen das Ergebnis von Teilstudie I zu den Wahrnehmungsveränderung im Verlauf tonischer Reize bei Gesunden (vgl. 6.3.2.). Die mit ΔT gemessene Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen wird zwar in Teilstudie II deutlicher, jedoch ist im Gegensatz zu Teilstudie I die Abhängigkeit der Werte von der Reizintensität in Form eines linearen Trends nicht mehr nachweisbar.

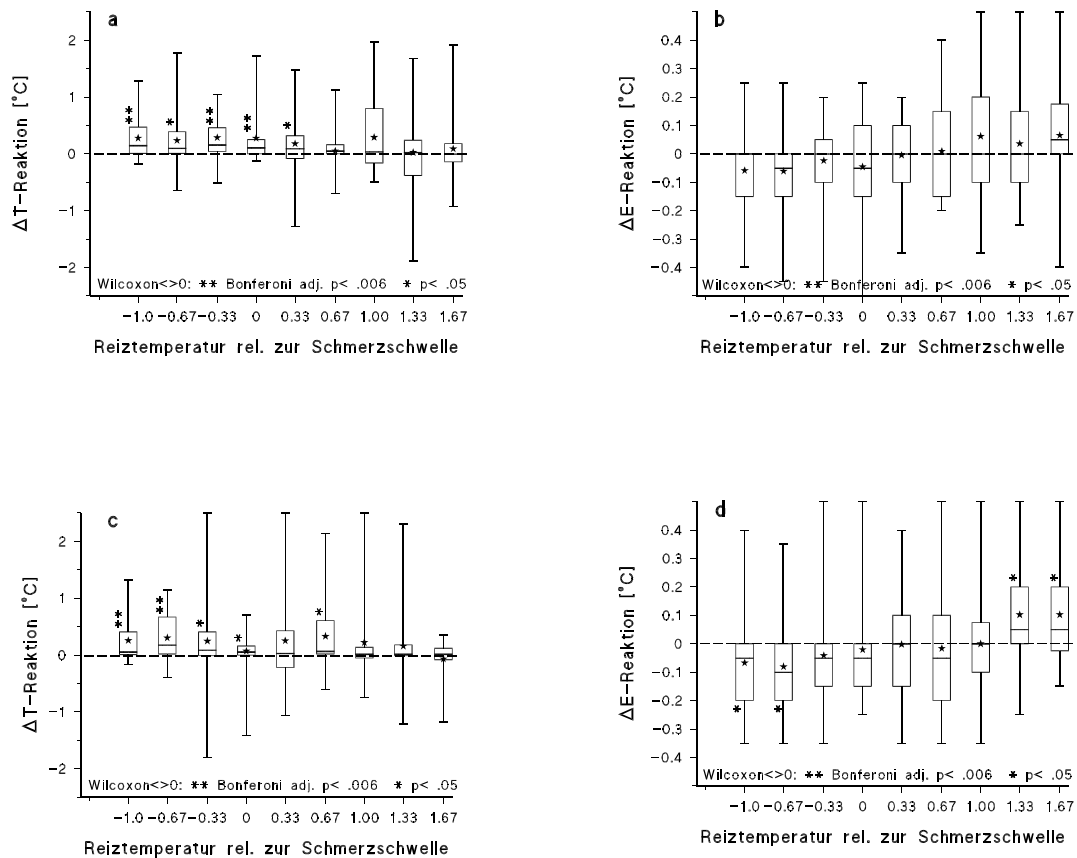


Abb. 40: a) Boxdiagramm $\Delta T * S_I$ am Reizort "Rechte Hand" (N=23)
 b) Boxdiagramm $\Delta E * S_I$ am Reizort "Rechte Hand" (N=23)
 c) Boxdiagramm $\Delta T * S_I$ am Reizort "Linke Hand" (N=23)
 d) Boxdiagramm $\Delta E * S_I$ am Reizort "Linke Hand" (N=23)

Zusammenhang der Sensitivierungsparameter: Die beiden Kennwerte der Wahrnehmungsveränderung ΔT und ΔE sind unter beiden Untersuchungsbedingungen (SKAL) konsistent gleich hoch, die Rangkorrelation der beiden Maße ist jeweils - 0.66 ($p < 0.0001$). Der Zusammenhang der beiden "Reaktionskanäle" erscheint in dieser Teilstudie jedoch um einiges schlechter als in Teilstudie I, bei der die nicht-normierten Rangkorrelationen je nach Untersuchungsbedingung im Bereich von 0.81 - 0.93 lagen! Die logische Konsistenz der Sensitivierungskennwerte entsprechend der prozeduralen Instruktion scheint zwar vorhanden zu sein, jedoch wurde die Temperatureinstellung nicht so gut gemäß dem subjektivem Empfinden ausge-

führt wie in Teilstudie I. Dies ist ein wichtiger Anhaltspunkt zur Klärung der Frage, warum ΔT den intensitätsabhängigen Trend zur subjektiven Sensitivierung in dieser Studie nicht mehr abbilden konnte. Aus irgendeinem Grund wurde die Temperaturregulation von den Probanden dieser Studie anders ausgeführt als in Teilstudie I.

7.3.3. Größenschätzungen tonischer Hitzereize

Die Rohdaten für die beiden Skalen der absoluten Größenschätzung zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Einschätzungen von der relativen Reizintensität, wobei die Streuung der Werte bei der Visuellen Analogskala (VAS; Abb. 41 b) etwas größer ist als bei der Kategorienunterteilung (KAT; Abb. 41 a). Der Zusammenhang mit der relativen Reizintensität ist wahrscheinlich aus diesem Grund enger als bei der VAS (Tab. 28).

Tabelle 28

Rangkorrelationen der Größenschätzungen mit der Reizintensität

Skala		T_1 ¹	S_I ¹	SS_{LSE} ²
Kategorienunterteilung	(N= 179)	.430 ***	.678 ***	44.8 ± 1.2; 44.8
Visuelle Analogskala	(N= 206)	.371 ***	.491 ***	45.0 ± 1.9; 45.2

¹ Prob. > |R| für H0: Parameter=0

² Keine Unterschiede der Mediane; Mann-Whitney-U-Test, p = 0.403

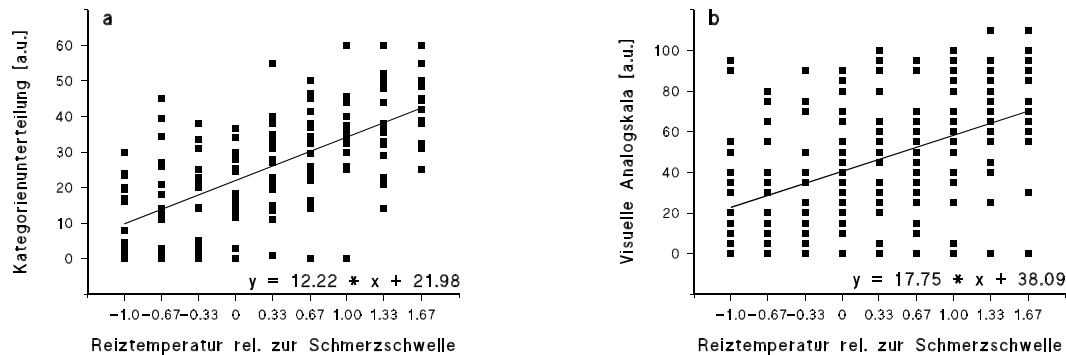


Abb. 41: Rohdaten der Größenschätzskalen in Abhängigkeit von S_I : a) Kategorienunterteilung (N=179 Reize); b) Visuelle Analogskala (N=206 Reize)

Insgesamt erscheint bei beiden Skalen der Zusammenhang mit der relativen Reizintensität S_I enger als mit der absoluten Intensität T_1 (Tab. 28). Dies weist auf Kontexteffekte hin, bei denen die Probanden experimentelle Reize eher in Relation zu den bereits bekannten Reizen beurteilen als in Relation zum absoluten Reizniveau. Allerdings könnten auch unterschiedliche Reiztemperaturen solche Effekte erzeugen, wenn, wie bei phasischen Reizen bekannt, die Reiz-Reaktionsfunktion mit höheren Temperaturen steiler wird (vgl. 2.5.1.).

Die Überprüfung der Ausgangslage der tonischen Reizserien anhand des Bezugsreizes, der selbsteingestellten Schmerzschwelle SS_{LSE} , ergibt jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 24). In beiden Gruppen sind also im Mittel dieselben physikalischen Reizintensitäten appliziert worden, die etwa im Bereich von 44°C bis 46.7°C lagen. Die engere Korrelation der Schmerzeinschätzungen mit der relativen Intensität S_I ist deshalb eher im Sinne einer individuellen Kalibrierung der jeweiligen Skala auf einen bestimmten Bereich subjektiver Schmerzhaftigkeit zu verstehen.

Die Rohdaten jeder Skala werden für die weitere Analyse über die Messwiederholungen nach Händigkeit zusammengefasst, da weder für die Regressionsparameter noch für die Einschätzungen über den Reizstufen Effekte der Messreihenfolge feststellbar waren (MANOVA für Messwiederholungsdesigns; $p=.423$).

Diskrimination tonischer Hitzereize: Für die Überprüfung der Diskrimination der Reizstufen wurden die Größenschätzungen innerhalb der relativen Reizstufen gemittelt und die sukzessiven mittleren Einschätzungen mit dem Wilcoxon-Test ver-

glichen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Abb. 42 a,b dargestellt. Die Lage der Kategorien und die verbalen Anker sind in den Darstellungen durch unterbrochene Linien markiert.

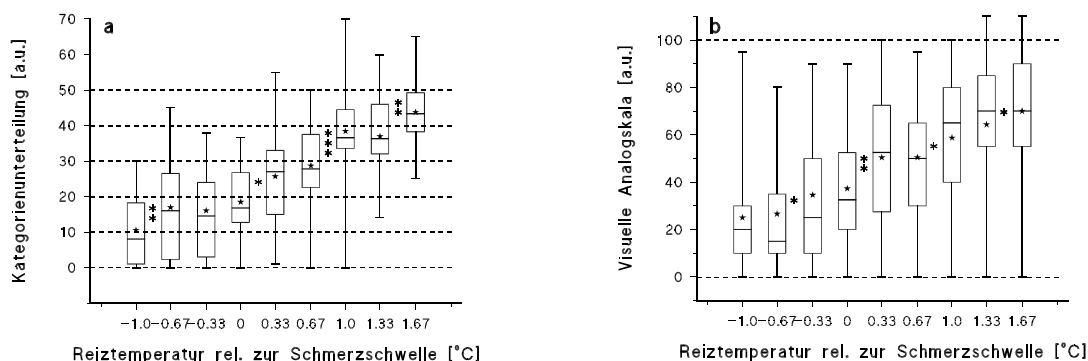


Abb. 42: Boxdiagramme der Größenschätzskalen in Abhängigkeit von S_I : a) Kategorienunterteilung (N=10; 179 Reize); b) Visuelle Analogskala (N=13; 206 Reize)

Beide Skalen zeigen auch im Mittel die deutliche Abhängigkeit der Einschätzungen von der Reizintensität. Wie bei den Rohwerten sind die etwas geringeren Streuungen der Werte bei der KAT erkennbar. Beide Skalen differenzieren im wesentlichen 5 Intensitätsbereiche im Abstand von meistens 2 Reizstufen, also 0.66°C Unterschied (Abb. 42 a,b). Diese Regelmäßigkeit in den unterscheidbaren Reizstufen ist nur bei der KAT unterbrochen, wo sich die Einschätzungen dreier sukzessiver Reize unterhalb der Schmerzschwelle nicht unterscheiden. Bei der KAT wird auch deutlich, dass die Differenzierung weitgehend durch die Grenzen der Grobkategorien bestimmt ist; die Varianz innerhalb der Kategorien erscheint geringer als zwischen den Kategorien. Die Diskrimination tonischer Hitzereize ist also für die beiden Skalen der Größenschätzung nicht wesentlich unterschiedlich.

Faktorielle Auswertung: Die Ergebnisse der faktoriellen Auswertung von Skalentyp (KAT, VAS), Händigkeit (Links, Rechts) und der Reizintensität S_I mittels Messwiederholungsanalyse (MANOVA) sind in Tab. 29 dargestellt. Für die Auswertung und die Darstellung der Mittelwerte wurden die Rohdaten der Kategorienunterteilung linear transformiert. Durch Dehnung um den Faktor 2 wurde der Wertebereich der KAT an den Bereich der Visuellen Analogskala angepasst. Dies erscheint zulässig, weil die verbale Verankerung der Skalenendpunkte nicht wesentlich unterschiedlich ist (vgl. 5.2.). Die Reiz-Reaktionsfunktionen der beiden Größenschätz-

skalen wurden entsprechend der faktoriellen Auswertung erstellt (Abb. 43 a,b).

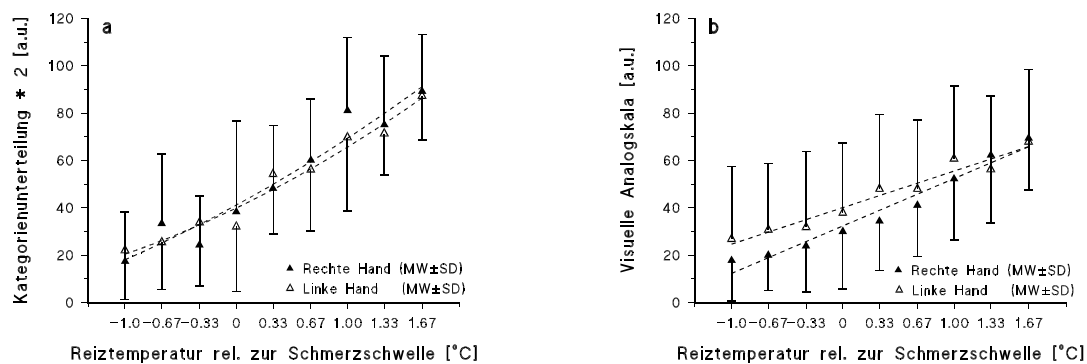


Abb. 43: Reiz-Reaktionsfunktionen der Größenschätzskalen: a) Kategorienunterteilung (N=10); b) Visuelle Analogskala (N=13)

Tabelle 29*Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse (MANOVA) der Größenschätzskalen*

Varianzquellen	df	F	p
Gruppenfaktor SKAL	1	1.13	.303 n.s.
Innerhalb-Faktoren			
Händigkeit (Links, Rechts)	1	0.13	.721 n.s.
Reizintensität S_I	8	75.94	.0001 *** ¹
Kontraste in Gruppe KAT			
Händigkeit (Links, Rechts)	1	0.04	.8469 n.s.
Reizintensität S_I	8	62.82	.0001 *** ¹
Polynome Kontraste:			
linear	1	276.19	.0001 ***
quadratisch	1	9.07	.0168 **
kubisch	1	2.65	.1423
Kontraste in Gruppe VAS			
Händigkeit (Links, Rechts)	1	0.64	.4452 n.s.
Reizintensität S_I	8	21.85	.0001 *** ³
Polynome Kontraste:			
linear	1	57.42	.0001 ***
quadratisch	1	2.53	.1503
kubisch	1	0.89	.3731

1 Greenhouse-Geisser adjustiert

Die Analyse zeigt, dass die Art der Skala keinen Einfluss auf die Einschätzungen der Hitzereize hat. Sowohl in der Gesamtauswertung als auch bei den Kontrasten innerhalb der beiden Gruppen gibt es keine Effekte der Messwiederholung bzw. der Händigkeit. Hochsignifikant ist in jedem Fall der Faktor der relativen Reizintensität S_I . Die Kontraste mit orthogonalen Polynomen für die beiden Skalen zeigen, dass der Zusammenhang der Einschätzungen mit der Reizintensität im wesentlichen einem linearen Trend folgt. Bei der KAT wird der quadratische Trendanteil signifi-

kant, was auch bei der Beurteilung der Mittelwerte sichtbar war (Abb. 42 a) und in der Reiz-Reaktionsfunktion ebenfalls deutlich wird (Abb. 43 a). Alle anderen nicht-linearen Trends sind bei beiden Skalen nicht bedeutsam. Der quadratische Trend bei der KAT weist auf eine Exponentialfunktion hin (bzw. auf einen etwas steileren Verlauf der Reiz-Reaktionsfunktion oberhalb der Schmerzschwelle), ein Befund, der für Reiz-Reaktionsbeziehungen phasischer Hitzereize bereits nachgewiesen werden konnte (vgl. 2.5.1.). Ein direkter Vergleich mit den Stevens-Funktionen phasischer Hitzereize war im Design dieser Studie nicht vorgesehen, jedoch können Studien herangezogen werden, in denen phasische Reize untersucht wurden. Zu diesem Zweck werden die Reiz-Reaktionsfunktionen der tonischen Hitzereize, getrennt nach Skala, entsprechend dem methodischen Vorgehen von PRICE & HARKINS (1987) erstellt. Bei allen Vorbehalten gegen diese Methodik, die an anderer Stelle schon diskutiert wurde (vgl. 2.5.1.), können dennoch Hinweise für den Vergleich phasischer und tonischer Hitzereize gewonnen werden, da die Reizbedingungen der Untersuchungen mit phasischen Reizen außer der Reizdauer kaum Unterschiede zur vorliegenden Untersuchung aufweisen. Die neu erstellten Reiz-Reaktionsfunktionen tonischer Hitzereize haben größere Exponenten als die Funktionen phasischer Reize (Abb. 44). Die Exponenten sind bei der VAS 4.60 und bei der KAT 5.67, gegenüber Werten von 2.1 bei Funktionen phasischer Hitzereize (vgl. 2.5.1.). Ein interessanter Aspekt ist auch die Tatsache, dass VAS mit affektiver Orientierung bei phasischen Reizen ebenfalls steilere Funktionen ergeben, die Exponenten liegen beispielsweise bei 3.8 (vgl. 2.5.1.). Diese Ergebnisse weisen auf unterschiedliche Schmerzverarbeitungsprozesse für sensorische und affektive Schmerzdimensionen sowie für phasische und tonische Reize hin.

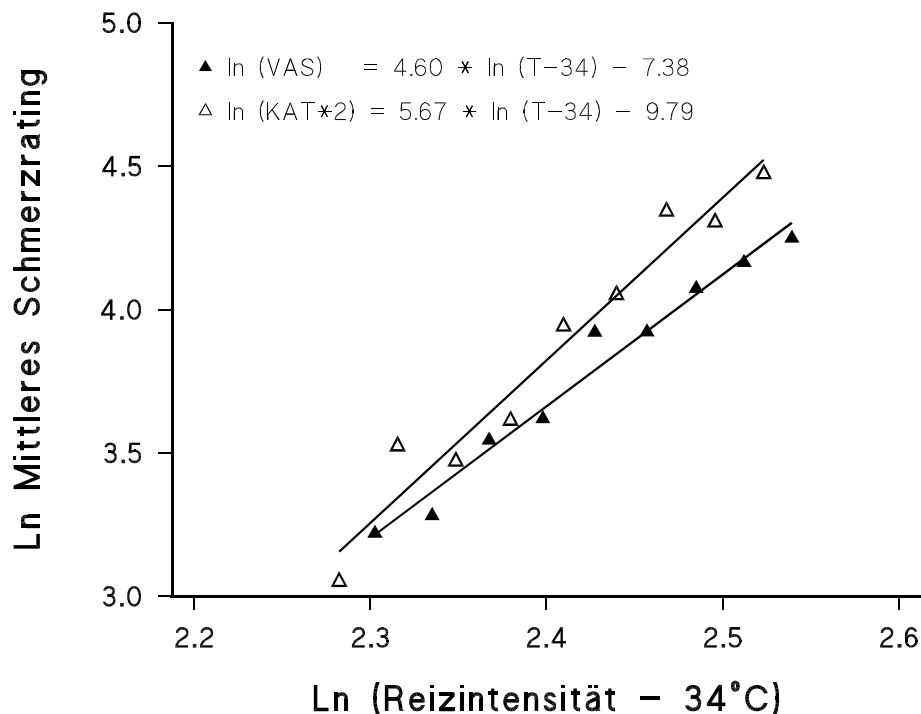


Abb. 44: Reiz-Reaktionsfunktionen tonischer Hitzereize nach der Methodik von PRICE & HARKINS (1987)

7.3.4. Mehrdimensionale verbale Beurteilungen tonischer Hitzereize

In der Münchner Schmerzwortskala (MSS) wurde eine deutsche Übersetzung des MPQ verwendet, welche die Qualität einer weitgehend parallelen Testkonstruktion aufweisen soll (vgl. 2.5.3.). Vor dem Vergleich der MSS-Subskalen mit den entsprechenden Skalen des MPQ wird deshalb überprüft, ob die interne Struktur der MSS-Subskalen den Beziehungen in der Originalkonstruktion des MPQ nahe kommt (Tab. 30).

Tabelle 30*Interkorrelationen der MSS-Subskalen im Vergleich zum MPQ*

Münchener Schmerzwortskala (N=23)					McGill-Pain-Questionnaire ¹				
S	A	E	M	T	S	A	E	M	T
S	.36	.35	.33	.87***	.41	.26	.37	.84	
A		.24	.56**	.67***		.33	.41	.75	
E			.00	.30			.10	.41	
M				.72***				.69	

¹ Melzack (1975)

Nach den Interkorrelationen der Skalen scheint die interne Struktur des MPQ in der vorliegenden Stichprobe der MSS weitgehend repliziert zu sein. Die zum MPQ parallele Konstruktion der MSS, welche die Wertebereiche der Rangsummen in den Subskalen unverändert lässt, sollte deshalb Vergleiche der Skalenwerte von MPQ und MSS für verschiedene experimentelle und klinische Schmerzen ermöglichen (s.u.). Die mittleren Beurteilungen des "intensivsten tonischen Hitzereizes" sind in Tab. 31 zusammengefasst. Der Index nach KREMER ET AL. (1981) relativiert den Skalenwert auf den maximal möglichen Rang der jeweiligen Wortkategorie und erleichtert so den Vergleich der Skalen (Tab. 31). Die Werte zeigen, dass vor allem Wörter aus den sensorischen, affektiven und gemischten Wortgruppen zur Beurteilung der Hitzereize gewählt wurden, während die evaluative Wortgruppe kaum repräsentiert ist (Tab. 31).

Tabelle 31*Einschätzung tonischer Hitzereize auf der Münchner Schmerzwortskala (N=23)*

MSS-Subskala	Bereich	MW \pm S.D.	Median	Index ¹
PRI Sensorisch	5 - 27	17.0 \pm 6.3	17	.40
PRI Affektiv	0 - 7	2.7 \pm 2.1	2	.19
PRI Evaluativ	0 - 1	0.04 \pm 0.2	0	.01
PRI Gemischt	1 - 15	9.0 \pm 3.6	9	.53
PRI Gesamtwert	9 - 44	28.7 \pm 9.5	29	.34

¹ relative Rangwerte nach Kremer et al. 1982

Ordnet man die Beurteilungen tonischer Hitzereize in ein Kontinuum sensorischer und affektiver Schmerzanteile ein, dann zeigt sich, dass schmerzhaft tonische Hitzereize den mehrdimensionalen Beurteilungen klinischer Schmerzen durchaus ähnlich sind (Abb. 45). Insgesamt scheint die sensorische Intensitätsdimension beim tonischen Hitzeschmerz zu überwiegen; sie bewegt sich in der Größenordnung intensiver klinischer Schmerzen, vor allem von Krebschmerz und von Kopfschmerzsyndromen, wie Migräne und Spannungskopfschmerzen.

Beim Vergleich mit experimentellen Schmerzreizen fällt auf, dass die affektiven Schmerzanteile, die bei phasischen Hitzeschmerzreizen eher gering eingeschätzt wurden, bei den tonischen Hitzereizen der vorliegenden Studie durchaus stark ausgeprägt sind (vgl. 2.5.2.). Von den dargestellten tonischen Schmerzmodellen erreicht lediglich der ischämische Muskelschmerz mit dem Manschettentest (vgl. 2.5.1.) eine noch intensivere affektive Qualität als der tonische Hitzeschmerz. Die dargestellten phasischen Reizmodelle mit elektrischen Reizen können die für den klinischen Schmerz typische Schmerzqualitäten nicht abbilden, während das tonische Hitzeschmerzmodell offenbar eine klinisch relevante Art der Schmerzverarbeitung aktivieren kann (Abb. 45).

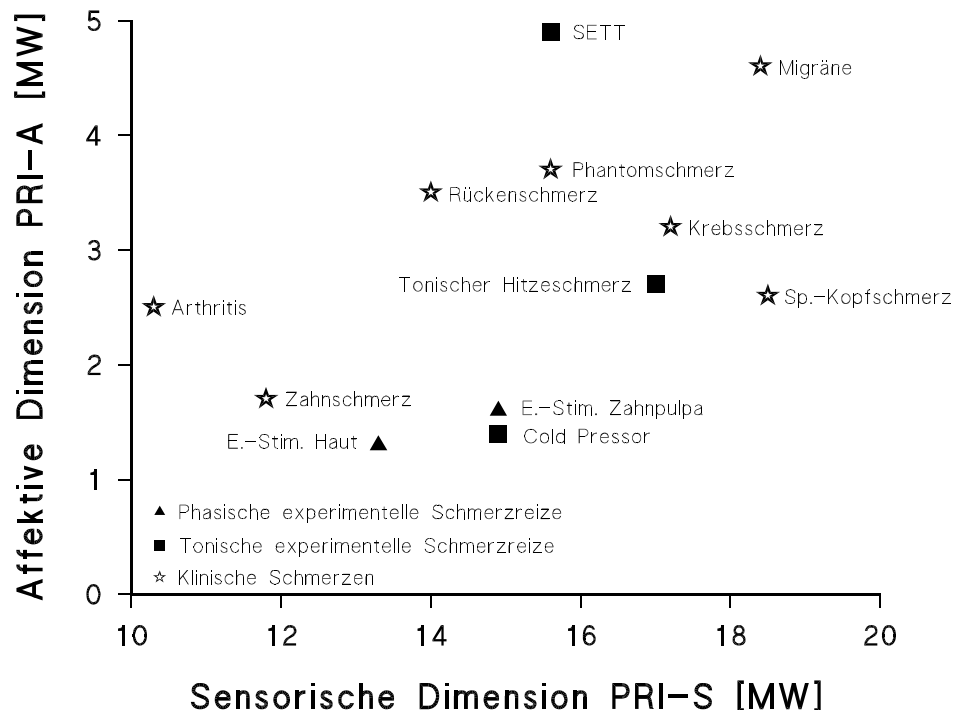


Abb. 45: Mehrdimensionale Beurteilungen klinischer und experimenteller Schmerzen sowie tonischer Hitzeschmerzreize auf den Subskalen des MPQ (Daten siehe Anhang C.1.)

7.3.5. Beziehung der Schmerzmaße und der Sensitivierungsparameter

Die Beziehungen der verschiedenen Kennwerte der Schmerzverarbeitung im tonischen Hitzereizmodell wurden für phasische und tonische Schmerzschwellen, für die mehrdimensionalen Beurteilungen der MSS sowie für die absolute Größenschätzung der experimentellen Reize untersucht (Tab. 32). Da sich die Beurteilung der MSS gemäß Instruktion auf den subjektiv intensivsten tonischen Hitzereiz bezieht, wurde die intensivste Schmerzeinschätzung der Größenschätzskalen zum Vergleich herangezogen. Die Werte der Kategorienunterteilung wurden vorher linear transformiert, um den Wertebereich an den Bereich der VAS anzugleichen (0-100). Zur Beurteilung der Ergebnisse muss einschränkend bemerkt werden, dass nicht vollkommen sicher ist, ob sich MSS und Schmerzrating tatsächlich auf denselben Hitzereiz beziehen, dies ist nur aufgrund der subjektiven Einschätzung wahr-

scheinlich. Weiterhin kann die Interpretation der dargestellten Korrelationen nur dann inhaltlich plausibel sein, wenn man die verschiedenen Maße im Sinne mehrdimensionaler Kennwerte der Schmerzverarbeitung versteht, die verschiedene, zum Teil jedoch überlappende Aspekte von Schmerz erfassen.

Tabelle 32

Rangkorrelationen der Kennwerte experimenteller Schmerzen bei Gesunden (N=23)

	SS _{TON}	MSS _S	MSS _A	MSS _E	MSS _M	MSS _{PPI}	SR _{MAX}
SS _{PHAS}	.699 ***	.193	.024	.129	.089	.185	.349
SS _{TON}		.136	-.095	.257	.024	.413 *	.179
MSS _S			.349	.338	.372	.515 *	.384
MSS _A				.244	.603 **	.474 *	.175
MSS _E					-.049	.417 *	-.097
MSS _M						.374	.358
MSS _{PPI}							.481 *

Die psychophysikalischen Schwellen sind zwar untereinander hoch korreliert, zeigen jedoch meist nur geringe Zusammenhänge mit den anderen Kennwerten der Schmerzverarbeitung. Dies ist im vorliegenden Fall einfach erklärbar, weil sich die Schwellen auf den "unteren" Bereich der Schmerzverarbeitung konzentrieren und die Skalen der MSS sowie die Größenschätzung SR_{MAX} auf den oberen Bereich ("intensivster Reiz"). Aus diesem Grund hängen die Schwellen untereinander eng zusammen, während MSS und SR_{MAX} engere Korrelationen zeigen.

Der enge Zusammenhang der tonischen Schmerzschwelle SS_{TON} mit dem "present-pain-index" PPI, der sich auf den intensivsten experimentellen Schmerz bezieht, ist mit einiger Sicherheit trivial, weil die tonische Schmerzschwelle eng mit der Ausgangstemperatur der tonischen Hitzereize verbunden ist. Hohe PPI-Einschätzungen im Zusammenhang mit hohen tonischen Schwellen sind deshalb zu erwarten. Die Zusammenhänge phasischer und tonischer Schmerzschwellen mit der maximalen Schmerzeinschätzung SR_{MAX} ist kaum interpretierbar, weil die beiden Kennwerte sich nicht auf dieselben Reize beziehen. Die Tatsache, dass die beiden Schwellen unterschiedlich stark mit der Größenschätzung zusammenhängen, weist lediglich

darauf hin, dass hier ein Einfluss unterschiedlicher Merkmale der Schmerzverarbeitung vorliegt.

Sofern man sich auf die Kennwerte des "oberen" Reizbereichs beschränkt, können die gefundenen Korrelationen besser interpretiert werden. Der Zusammenhang von SR_{MAX} mit den MSS-Subskalen und dem PPI weist auf sensorische und "gemischte" Schmerzanteile hin, die in der Benutzung der Größenschätzung relevant sind. Wegen des hohen Anteils sensorischer Wortgruppen in der "gemischten" Gruppe bildet die Größenschätzung deshalb überwiegend sensorisch-diskriminative Schmerzanteile ab, allerdings sind auch Zusammenhänge mit der affektiven Dimension vorhanden. Da bei beiden verwendeten Größenschätzskalen keine besondere sensorische oder affektive Orientierung in der Instruktion vorgenommen wurde, ist zu erwarten, dass gemischte Anteile der Schmerzdimensionen gemessen werden.

Der "present-pain-index" der MSS ist auffällig, da er mit fast allen anderen Kennwerten hoch korreliert. Die engen Zusammenhänge mit den anderen Maßen der MSS sind natürlich auch durch die zeitgleiche Bearbeitung und den Bezug auf denselben Reiz erklärbar. Mit Sicherheit repräsentiert der PPI jedoch auch verschiedene Schmerzdimensionen, weil diese durch die vorausgehende Bearbeitung der MSS dem Bearbeiter "vergegenwärtigt" werden und so ein "globales" Schmerzurteil im PPI generieren. Im Unterschied zur Größenschätzung repräsentiert der PPI affektive Schmerzanteile etwas stärker, was ebenfalls eine Folge der vorausgehenden MSS-Bearbeitung sein kann. Auch Erinnerungseffekte können infolge der retrospektiven Anwendung der MSS auf den stärksten Reiz nicht ausgeschlossen werden.

Die Zusammenhänge der verschiedenen Kennwerte der Schmerzverarbeitung mit den Sensitivierungsparametern beziehen sich ebenfalls auf phasische und tonische Schwellen, auf die MSS-Urteile des intensivsten tonischen Hitzereizes sowie auf die Sensitivierungskennwerte des objektiv intensivsten Festreizes 9. Weiterhin wurden die Reiztemperatur T1 dieses Festreizes sowie die Sensitivierungswerte des kleinsten Festreizes 1 zum Vergleich herangezogen (Tab. 33).

Der Bezug der höchsten Reiztemperatur T1 zu den Schmerzschwellen ist trivial, da die Ausgangslage der tonischen Reize durch die Schmerzschwelle definiert wurde (vgl. 5.3.3.). Die Sensitivierungsparameter ΔT und ΔE zeigen einen engen Zusammenhang mit den Schmerzschwellen ausschließlich bei kleinen Reizen; bei der hohen Reizstärke 9 ist diese Beziehung nicht mehr vorhanden. Gesunde mit hohen Schmerzschwellen würden demnach ausgeprägte Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften tonischen Reizen zeigen, während Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf schmerzhafter tonischer Reize scheinbar weniger mit der subjektiven Schmerzschwelle zusammenhängen.

Die Reiztemperatur des höchsten Reizes zeigt mäßig bis hohe Zusammenhänge mit

der MSS, weil dies vermutlich die objektive Reizstärke des mit der MSS beurteilten subjektiv intensivsten Reizes ist. Der enge Zusammenhang mit der "gemischten" Skala MSS_M ist wahrscheinlich durch den hohen Anteil "sensorischer" Wortgruppen in dieser Kategorie bedingt, die möglicherweise charakteristische Empfindungsqualitäten des tonischen Hitzeschmerzes beschreiben. Hier wurde bei fast allen Probanden Worte aus der sensorischen Kategorie Nr. 17 gewählt (vgl. Anhang C.2.). Am wenigsten scheinen die affektiven Schmerzanteile mit der Reiztemperatur zusammenzuhängen, obwohl diese Schmerzdimension in der Beurteilung tonischer Hitzereize ausgeprägt ist (vgl. 7.3.4.). Die physikalische Reizstärke scheint deshalb nicht der wesentliche Einfluss zur Aktivierung dieser Schmerzdimension zu sein. Mit Ausnahme der sensorischen und "gemischten" Subskala, die allerdings nur beim kleinsten Festreiz einen Einfluss haben, sind die Korrelationen der MSS-Skalen mit den Sensitivierungsparametern nur gering. Gegenüber den Sensitivierungsparametern des kleinsten Festreizes sind die Korrelation der MSS_A mit den Sensibilisierungskennwerten des höchsten Festreizes geringfügig erhöht (Tab. 33). Hier ist immerhin angedeutet, dass die Sensibilisierungsneigung mit der affektiven Schmerzdimension zusammenhängen könnte.

Tabelle 33

Rangkorrelationen von Schmerzmaßen mit Sensitivierungsparametern (N=23)

	$T1_{FR9}$	ΔT_{FR1}	ΔT_{FR9}	ΔE_{FR1}	ΔE_{FR9}
SS_{PHAS}	.589 **	.483 *	-.183	-.592 **	.187
SS_{TON}	.705 ***	.423 *	.077	-.387	-.023
MSS_S	.318	.126	.171	-.317	-.267
MSS_A	.160	-.104	-.143	.010	.110
MSS_E	.296	-.289	.074	.098	-.121
MSS_M	.514 *	.198	.216	-.422	-.141
MSS_{PPI}	.361	.028	.133	-.071	-.098

7.3.6. Reliabilität der Schmerzmaße und der Sensibilisierungsparameter

Die Zuverlässigkeit der verschiedenen Messungen wurde mit Maßen der internen Konsistenz (Cronbach's Alpha) und der Messwiederholungs-Reliabilität (minde-rungskorrigiert nach Spearman-Brown) untersucht. Die interne Konsistenz von pha-sischen und tonischen Schmerzschwellen sowie der selbsteingestellten Schmerz-schwelle ist durchweg sehr gut und für die beiden Messungen an rechter und linker Hand nicht unterschiedlich. Cronbach's Alpha für die phasische Schmerzschwelle beträgt an linker und rechter Hand .99. Bei selbsteingestellten und tonischen Schmerzschwellen ist dieser Kennwert links .90 bzw. .86 und rechts bei beiden Schwellen .93. Zur Untersuchung der internen Konsistenz der Größenschätzskalen wurden individuelle Rangkorrelationen der beiden Messungen über die Festreizstu-fen berechnet. Die Mediane dieser Korrelationen sind für die VAS .69 und für die KAT .72, wobei diese Werte auf dem 5%-Niveau nicht unterschiedlich waren (U-Test, $p=0.306$).

Die Messwiederholungs-Reliabilität war für alle untersuchten Schmerzschwellen befriedigend bis sehr gut (Tab. 34). Für die Sensitivierungsparameter waren die Rangkorrelationen der beiden Messungen über den Festreizstufen unterschiedlich und jeweils bei den kleinsten und bei den größten Reizstufen am größten. Im Mittel ergibt sich für die Sensitivierungsparameter eher eine mäßige Wiederholungsrelia-bilität (Tab. 34).

Tabelle 34

Messwiederholungsreliabilität von Schmerzschwellen und Sensitivierungspara-metern (N=23)

	Rangkorrelation links/rechts ¹	Reliabilität r_{tt}
SS _{PHAS}	.847 ***	.917
SS _{SE}	.362	.532
SS _{TON}	.513 *	.678
ΔT_{FR1-9} ²	.403 *	.574
ΔE_{FR1-9} ²	.408	.580

¹ Prob. > |R| für H0: Parameter=0

² Median der Korrelationen bei den Festreizstufen

7.4. Diskussion

Die Studie konnte in wesentlichen Punkten nochmals die bereits aus Teilstudie I bekannten Ergebnisse zu *Wahrnehmungsveränderungen bei tonischen Hitzereizen* bestätigen. Gesunde sind demnach durch Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen und durch keine eindeutigen Wahrnehmungsveränderungen bei schmerzhaften Reizen gekennzeichnet. Vor allem der Aspekt der Gewöhnung unterhalb der Schmerzschwelle kann nach wie vor in beiden Sensitivierungsparametern abgebildet werden, der lineare Trend in Richtung Sensibilisierung mit steigender Reizintensität wird jedoch nur noch im Maß der subjektiven Empfindungsänderung eindeutig gemessen. Das Verhaltensmaß kann diesen Aspekt der Sensitivierungshypothese nicht mehr abbilden. Der im Vergleich zu Teilstudie I erheblich schlechtere Zusammenhang der Sensitivierungskennwerte in dieser Studie legt die Vermutung nahe, dass die Probanden die ΔT -Reaktion weniger konsistent mit ihrem subjektiven Empfinden ausführen konnten. Wenn auch eine mögliche prozedurale Ursache hierfür nicht auszumachen war, kann dies wenigstens die Abweichung im Verhaltensmaß gegenüber der ersten Teilstudie erklären.

Die Anwendung von *Verfahren der absoluten Größenschätzung* im experimentellen Schmerzmodell ergab, dass tonische Hitzereize ähnlich wie phasische Reize konsistent beurteilt werden können. Unabhängig vom Verfahren werden enge Beziehungen der Einschätzungen mit der Reizstärke gefunden, die in Form von Reiz-Reaktionsfunktionen beschrieben werden können. Bisher wurden keine solchen Funktionen für tonische Hitzereize beschrieben; bei Anwendung eines bekannten methodischen Verfahrens ergeben sich Exponenten der Funktion im Bereich von 4.6 - 5.7, je nach verwendeter Größenschätzskala. Diese Werte sind erheblich größer als die bekannten Exponenten von 2.1 für phasische Reize und größer als die Exponenten affektiver VAS bei phasischen Reizen. Neuere Untersuchungen von PRICE ET AL. (1994) zeigen, dass der Exponent beim Kontakthitzeschmerz von der verwendeten Schätzskala abhängig ist. Verbale Deskriptoren in der Skala mit der Bezeichnung "Schmerz", wie in der vorliegenden Studie, erhöhen demnach den Exponenten. Dennoch sind die hier gefundenen Werte so groß, dass dies eher als ein Beleg für eine unterschiedlicher Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize angesehen wird. Der Vergleich mit in Richtung affektiver Schmerzdimension instruierten VAS zeigt, dass erhöhte Empfindlichkeit im Sinne steiler Reiz-Reaktionsfunktionen scheinbar ein charakteristisches Merkmal der emotional-affektiven Schmerzanteile ist. Tonische Hitzereize sind deshalb aufgrund der vorliegenden Daten eher als phasische Reize zur Aktivierung einer solcher Schmerzverarbeitung geeignet. Die Steilheit der Reiz-Reaktionsfunktion tonischer Reize müsste deshalb auch ein auffälliges Merkmal klinischer bzw. chronischer Schmerzverarbeitung sein. Dieser Aspekt soll in der klinischen Anwendungsstudie berücksichtig

sichtigt werden (vgl. 8.). Im *Vergleich der visuellen Analogskala mit der Kategorienunterteilung* werden insgesamt kaum Unterschiede in den Skalierungseigenschaften gefunden. Beide Skalen diskriminieren im Mittel Unterschiede tonischer Hitzereize von etwa 0.66°C . Die Kategorienunterteilung scheint aufgrund einer etwas geringeren Variabilität der Werte einen engeren Zusammenhang mit der Reizstärke zu haben als die VAS. Weiterhin bildet die KAT mit tonischen Hitzereizen das charakteristische Merkmal einer Exponentialfunktion ab, die mit einer erhöhten Empfindlichkeit für schmerzhaft Reize einhergeht. Obwohl die KAT aus diesen Gründen etwas präziser in der Abbildung wichtiger Merkmale der Schmerzverarbeitung erscheint als die VAS, ist Instruktion und Gebrauch der KAT im prozeduralen Ablauf einer Untersuchung wegen des zweistufigen Verfahrens relativ aufwendig. Weil die Skalierungseigenschaften der VAS nicht wesentlich schlechter als die der KAT sind, wird die VAS wegen der besseren Untersuchungsökonomie bei den folgenden Teilstudien bevorzugt verwendet.

In den *mehrdimensionalen Beurteilungen des tonischen Hitzeschmerzes* werden weitere Hinweise für eine bessere klinische Validität des tonischen Reizmodells gefunden. Die sensorischen und affektiven Dimensionen der Wahrnehmung der experimentellen Schmerzreize zeigen eine große Nähe zu den entsprechenden Eigenschaften klinischer Schmerzen und zu experimentellen tonischen Schmerzreizen. Tonische Reizmodelle sind demnach eher geeignet zur Abbildung der Eigenschaften klinischer Schmerzen als phasische Reizmodelle.

Die *Zusammenhänge aller Kennwerte der Schmerzverarbeitung* im tonischen Schmerzmodell belegen, dass Schmerzverarbeitung nur durch mehrdimensionale Schmerzmessung auf verschiedenen Ebenen adäquat beschrieben werden kann. Die Information, die Schmerzschwellen über den unteren relevanten Empfindungsbereich vermitteln, unterscheidet sich von der Information, die durch Beurteilungen intensiver tonischer Reize im oberen Empfindungsbereich gewonnen werden. Dies mag trivial klingen, jedoch wurde in der experimentellen Schmerzmessung lange Zeit versucht, Schmerzwahrnehmung ausschließlich durch Messen von Schmerzschwellen zu charakterisieren.

Die hier verwendeten Verfahren der absoluten Größenschätzung scheinen in der Beurteilung intensiver tonischer Reize verschiedene Aspekte der Schmerzverarbeitung gleichermaßen zu messen, wobei sensorisch-diskriminative Anteile überwiegen. Vergleicht man diesen Befund mit den Ergebnissen zur Reiz-Reaktionsfunktion dieser Skalen, dann fällt auf, dass die Intensitätsurteile der Größenschätzung und die Steilheit der abgeleiteten Reiz-Reaktionsfunktion unterschiedliche Schmerz Aspekte abbilden. Steile Reiz-Reaktionsfunktionen, wie sie in der vorliegenden Studie gefunden wurden, waren im phasischen Reizmodell als ein Merkmal "affektiv" instruierter Größenschätzungen diskutiert worden (s.o.). Die

Skalen der vorliegenden Studie wurden jedoch nicht in dieser Weise instruiert, weshalb die sensorischen Schmerzanteile in den Größenschätzungen ja auch überwiegen. Wenn die Steilheit der Stevens-Funktionen trotzdem im Sinne affektiver Instruktion verändert ist, dann muss die Ursache in der Anwendung der tonischen Reize liegen. Tonische Reize aktivieren demnach eine Schmerzverarbeitung, die sich von der Verarbeitung phasischer Reize unterscheidet und charakteristische autonom-affektive Schmerzanteile aktiviert. Das Reizmodell scheint also der wesentliche Einfluss zu sein, weniger die Reizintensität. Dafür spricht auch, dass die Temperaturen der höchsten tonischen Reize eher mit sensorischen Schmerzaspekten als mit den affektiven Anteilen zusammenhängen. Die Sensitivierungskennwerte zeigen nur geringe Zusammenhänge mit den mehrdimensionalen Skalen, immerhin besteht die Möglichkeit einer selektiven Beteiligung affektiver Schmerzanteile bei der Sensibilisierungsneigung bei hohen Reizen.

Die interne Konsistenz aller psychophysikalischen Schmerzschwellen ist durchweg als sehr gut zu bezeichnen, die Zuverlässigkeit der Messung ist jedoch bei der phasischen Schwelle eindeutig besser als bei selbsteingestellter und tonischer Schwelle. Die tonischen Schwellenparameter haben nur eine mäßige Zuverlässigkeit, die wegen der guten internen Konsistenz der Parameter wahrscheinlich eher durch Instabilität des zu untersuchenden Merkmals verursacht wird. Auch die Sensitivierungskennwerte besitzen nur eine mäßige Messwiederholungsreliabilität, wobei hier aufgrund fehlender Schätzung der internen Konsistenz nicht entschieden werden kann, ob eine schlechte Stabilität der Messung oder ob Merkmalsvariationen die Zuverlässigkeit mindern. Beim kurzen zeitlichen Abstand der Messungen ist eher ein negativer Einfluss des prozeduralen Verfahrens zu erwarten als Merkmalsvarianz.

Die Zuverlässigkeit der Größenschätzskalen ist als mäßig bis gut zu bezeichnen. Aus den bekannten Studien zur Reliabilität von Größenschätzskalen wären bessere Ergebnissen zu erwarten gewesen, weshalb die geringere Zuverlässigkeit in der vorliegenden Studie wahrscheinlich eine Folge der Anwendung der Skalen auf tonische Reize ist. Der subjektive Empfindungspunkt, der beurteilt werden soll, ist bei tonischen Reizen wahrscheinlich weniger gut definiert als bei phasischen Reizen.

8. Teilstudie III: Schmerzwahrnehmung tonischer Hitze-reize bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten

8.1. Fragestellungen

Nach den beiden Methodenstudien zur Ausarbeitung des experimentellen Schmerzmodells tonischer Hitze-reize wird in Teilstudie III eine erste klinische Anwendungsstudie bei chronischen Schmerzpatienten realisiert. Unterschiede der Schmerzverarbeitung chronischer Schmerzpatienten im Vergleich zu Gesunden sollen auf den verschiedenen Operationalisierungsebenen des tonischen Hitzeschmerzmodells untersucht werden. Dabei soll geklärt werden, ob die Anpassungsreaktionen an tonische Hitze-reize bei Patienten anders aussehen als bei Gesunden und ob charakteristische Merkmale der chronifizierten Schmerzwahrnehmung im tonischen Reizmodell identifiziert werden können. Die Beziehung phasischer und tonischer Schmerzschwellen wird nochmals eingehend untersucht und im Zusammenhang mit den entsprechenden Daten bei chronischen Schmerzpatienten diskutiert. Die bisher in der Beurteilung experimenteller Schmerzen verwendete Größenschätzung wird nun auch auf klinische Schmerzen angewendet, um in einem "Triangulationsverfahren" zu überprüfen, ob eine konsistente Anwendung der Skala bei experimentellen und klinischen Schmerzen möglich ist.

Beziehung phasischer und tonischer Schmerzschwellen

Eine erste Erweiterung der klassisch-psychophysikalischen Schwellenkonzepte kann in der Operationalisierung einer Schmerzschwelle im tonischen Reizmodell vorgenommen werden (vgl. 2.5.2.). Im Rahmen der Sensitivierungsprozedur wurde ein solches Maß bei den selbsteingestellten Reizen der Prozedur realisiert, die zur Bestimmung der Ausgangslage der Festreizserie dienten. Als "tonische Schmerzschwelle" wird dabei die Reiztemperatur bezeichnet, die am Ende der tonischen Reizung als "gerade schmerzhaft" eingestellt wird (vgl. 5.3.3.). Verschiedene Einflüsse sind vorstellbar, die Unterschiede phasischer und tonischer Schwellenmaße bewirken könnten. Solche Unterschiede könnten a) auf eine unterschiedliche Art der Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize zurückzuführen sein, b) auf prozedurale Aspekte der Messmethodik und c) auf subjektive Sensitivierung nahe der Schmerzschwelle.

a) Die Annahme unterschiedlicher Schmerzverarbeitungsprozesse für phasische und tonische Reize war ein wichtiger Ausgangspunkt der Kritik phasischer Reizmodelle (vgl. 3.). Tonische Reizmodelle sind nach dieser Vorstellung eher als phasische Reize zur Aktivierung pathischer Schmerzverarbeitung geeignet. Tonische Schmerzreize sollten demnach sensorische und affektive Anteile der Schmerzverarbeitung gleichermaßen abbilden und im Vergleich zu phasischen Reizen schmerzhafter sein, weil phasische Reize eher sensorische Schmerzdimensionen

aktivieren.

b) Die prozeduralen Unterschiede tonischer und phasischer Schmerzschwellen liegen vor allem in der unterschiedlichen Reizdauer und in der unterschiedlichen Abfrage des subjektiven Schwellenwertes. Beim Grenzverfahren der phasischen Schmerzschwelle wird der Reiz mit konstanter Änderungsrate erhöht, bis beim Auftreten der ersten Schmerzempfindung der Reizanstieg abgebrochen wird. Die Temperatur zu diesem Zeitpunkt ist die Schmerzschwelle. Bei selbsteingestellter und tonischer Schmerzschwelle regelt der Proband die Reizintensität manuell auf den "eben schmerzhaften" Empfindungspunkt, was man als "selbstgesteuerte Grenzmethode" bezeichnen könnte. Betrachtet man zunächst nur die "selbsteingestellte Schmerzschwelle" zu Beginn des tonischen Reizes im Vergleich mit der phasischen Schwelle, dann ist der Unterschied in der Reizdauer minimal. Unterschiede dieser beiden Schwellen wären demnach vor allem auf die unterschiedliche Herstellung des schmerzhaften Empfindungspunktes zurückzuführen, der bei der phasischen Schwelle "fremdgesteuerte" Reize und bei der selbsteingestellten Schwelle "selbstgesteuerte" Reize impliziert.

c) Voraussagen über die tonische Schwelle können auch aufgrund des Rationals der "subjektiven Sensitivierung" sowie den Ergebnissen anderer experimenteller Arbeiten im tonischen Reizmodell gemacht werden (vgl. 2.5.3.). Nach diesen Untersuchungen ist anzunehmen, dass während tonischer Reize Wahrnehmungsveränderungen im Sinne von Gewöhnung oder subjektiver Sensitivierung auftreten. Dies bedeutet, dass die subjektive Empfindung der Reizintensität im Verlauf tonischer Reize geringer wird oder aber zunimmt. Der zu Beginn des Reizes eingestellte "eben schmerzhaft" Empfindungspunkt verändert sich also möglicherweise und macht dann bei der erneuten Einstellung der Schmerzschwelle eine Korrektur der Reiztemperatur erforderlich. Damit wäre eine Differenz zwischen der zu Beginn selbsteingestellten Reizintensität und der nachgeregelten Temperatur am Ende des Reizes messbar. Nach der Sensitivierungshypothese sollen allerdings für Reizintensitäten nahe der Schmerzschwelle Gewöhnung bzw. Sensitivierung minimal sein. Demnach wäre es also unwahrscheinlich, dass selbsteingestellte und tonische Schwelle unterschiedlich sind. Denkbar wäre ein solcher Unterschied also nur, wenn entgegen der Sensitivierungshypothese bei Reizen nahe der Schmerzschwelle Gewöhnung oder Sensitivierung auftreten würde. Ein Modell der tonischen Schmerzschwelle könnte also reduziert werden auf die Summe von phasischer Schmerzschwelle und Sensitivierungsneigung, falls selbsteingestellte und phasische Schmerzschwellen identisch sind.

*Beziehungen experimenteller und klinischer Schmerzen
bei chronischen Schmerzpatienten*

Um die Frage zu klären, ob die Beurteilungen klinischer und experimenteller Schmerzen denselben Gesetzmäßigkeiten folgen und inwieweit Rückschlüsse vom experimentellen Schmerzmodell auf klinische Schmerzen berechtigt sind, wird die Methodik des *Triangulationsverfahrens* aufgegriffen, die einen gemeinsamen Bezugsrahmen beider Schmerzarten liefert (vgl. 2.5.1.). Die Realisierung eines solchen Designs in Teilstudie III erfordert neben der Größenschätzung experimenteller und klinischer Schmerzen die Operationalisierung eines Herstellungsverfahrens, welches den intermodalen Vergleich (engl. “match”) experimenteller und klinischer Schmerzen ermöglicht. Die Triangulationsmethode soll eine Beurteilung von Qualität und Konsistenz der Größenschätzungen beider Schmerzarten ermöglichen, wobei für tonische Reizmodelle bisher keine Ergebnisse zu einem solchen Verfahren vorliegen. Die postulierte größere Nähe des tonischen Reizmodells zum klinischen Schmerz sollte im Triangulationsverfahren eine verbesserte oder zumindest ebenso gute Konsistenz der Modellparameter im Vergleich zu phasischen Reizmodellen erkennen lassen. Zusätzlich wird eine Einschätzung des klinischen Schmerzes auf den mehrdimensionalen Subskalen der “Münchener Schmerzwortskala” erhoben, um eine nähere Einordnung von Größenschätzung und Herstellungsverfahren klinischer Schmerzen zu ermöglichen.

8.2. Methodik

8.2.1. Allgemeine Methodik

In der Studie wurden ausschließlich chronische Schmerzpatienten einer Schmerzzambulanz untersucht (vgl. 5.1.). Da gegenüber Teilstudie II keine prozeduralen Änderungen bei den experimentellen Verfahren vorgenommen wurden, wird die Stichprobe Gesunder aus dieser Studie als Vergleichsgruppe für die Patienten verwendet, wobei Überschneidungen in der Darstellung der Ergebnisse unvermeidlich sind. Bei den Gesunden werden nur die Messungen an der dominanten Hand berücksichtigt.

Bei den Patienten wurden in einer experimentellen Sitzung ebenfalls an der dominanten Hand die Basisprozeduren für Warm-, Kalt- und Schmerzsensibilität sowie die Sensitivierungsprozedur P2 durchgeführt. Zur Realisierung des Triangulationsdesigns wurden die Einschätzung des klinischen Schmerzes sowie das Herstellungsverfahren klinischer Schmerzen im Untersuchungsablauf neu eingeführt. Nicht alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung Schmerzen, weshalb eine Einschätzung ihrer “üblichen” klinischen Schmerzen verlangt wurde. Zu

Beginn der Sitzung wurde diese Beurteilung auf derselben visuellen Analogskala vorgenommen, mit der später die tonischen Hitzereize eingeschätzt wurden; lediglich die Instruktion wurde entsprechend verändert. Danach wurde die Münchner Schmerzwortskala (MSS) ebenfalls zum “üblichen” klinischen Schmerz bearbeitet. Das Herstellungsverfahren für den klinischen Schmerz entspricht einem intermodalen Vergleich (“cross-modality-matching”) des “üblichen” klinischen Schmerzes mit einem experimentellen Schmerzreiz. Der Patient wurde gebeten, eine Reiztemperatur an der Thermode so einzustellen, dass die wahrgenommene Stärke dieses Hitzereizes der Intensität des klinischen Schmerzes entspricht (vgl. Anhang I.5.). Diese Reiztemperatur wurde für 4.5 Sekunden konstant gehalten, danach erfolgte eine Nachregulierung auf die Empfindungsstärke des klinischen Schmerzes. Diese Nachregulierung nach einer konstanten Reizphase folgt dem Rational der tonischen Schwelle, jedoch musste die “tonische” Phase wegen der hohen Temperaturen, die hier eingestellt wurden, relativ kurz gehalten werden. Als Messwerte wurden die anfänglich selbsteingestellte Temperatur $T1_{HER}$ sowie die nachgeregelter Temperatur $T2_{HER}$ vom Steuerrechner aufgezeichnet. Das Verfahren wird zweimal hintereinander durchgeführt.

8.2.2. Versuchsplanung und unabhängige Variablen

In einem Zweigruppenversuchsplan werden die verschiedenen Kennwerte des tonischen Hitzeschmerzmodells bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten verglichen. Darüber hinaus werden innerhalb der Untersuchungsgruppen phasische und tonische Schmerzschwellen verglichen. Die Konsistenz der Einschätzung experimenteller und klinischer Schmerzen wird innerhalb der Patientengruppe mit dem Triangulationsverfahren untersucht.

Tabelle 35

Zweigruppen-Design von Teilstudie III (N=53)

Gesunde	Patienten
S_{I1-9}	S_{I1-9}
S1	S2
N=23	N=30

Abhängige Variablen: Am wichtigsten ist in dieser Studie der Gruppenvergleich der

Kennwerte von Anpassungsprozessen an tonische Reize, ΔT und ΔE , da hier charakteristische Gruppenunterschiede, vor allem in der Sensibilisierungsneigung erwartet werden. Weitere Unterscheidungsmerkmale werden in den phasischen (SS_{PHAS}), selbsteingestellten (SS_{SE}) und tonischen (SS_{TON}) Schmerzschwellen vermutet. Für das Triangulationsverfahren werden die Herstellung des “üblichen” klinischen Schmerzes als experimenteller Schmerzreiz HER_{KLIN} sowie die Größenschätzung des “üblichen” klinischen Schmerzes SR_{KLIN} erhoben.

8.3. Ergebnisse

8.3.1. Thermästhesie, phasische und tonische Schmerzschwellen

Schwellenmaße innerhalb der Gruppen: Die zur Kontrolle erhobenen Parameter der Warm- Kalt-Sensibilität zeigen individuell und im Gruppenmittel keine auffälligen Werte im Vergleich zu den Normdaten (vgl. 5.1.). Veränderungen der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung infolge nicht erkannter neuropathischer Erkrankungen können dementsprechend bei Gesunden und Patienten weitgehend ausgeschlossen werden. Warm- und Kaltschwellen unterscheiden sich jedoch in den beiden Untersuchungsgruppen, wobei in der Patientengruppe vom Betrag her größere Warm- bzw. Kaltschwellen mit erheblich größeren Streuungen als bei den Gesunden gefunden werden (Abb. 46). Da bei diesen Schwellen “ebenmerkliche Unterschiede” gemessen werden, würde dies bedeuten, dass die Patienten kleine, nicht-schmerzhafte Temperaturveränderungen schlechter diskriminieren als Gesunde. Denkbar ist jedoch auch der Einfluss von Drittvariablen auf die Thermästhesie, wie Alter, Gewicht und Körpergröße, die jedoch nur in einem Fall signifikante Zusammenhänge mit den Schwellen zeigten. Demnach hängen die Kaltschwellen signifikant mit dem Alter in der Patientengruppe zusammen (-0.427 ; $p=0.019$), wobei der Zusammenhang wegen des negativen Vorzeichens der Schwellen invers ist.

Die drei Kennwerte subjektiver Schmerzschwellen sind innerhalb beider Untersuchungsgruppen kaum unterschiedlich, lediglich bei den Gesunden liegt die phasische Schmerzschwelle deutlich über den beiden anderen Schwellenmaßen (Tab. 36). Die Beziehung der verschiedenen Schmerzschwellen wird auf Basis der individuellen Werte noch eingehender betrachtet (vgl. 8.3.4.). Als auffällig bleibt noch die große Varianz der phasischen Schwellen in beiden Untersuchungsgruppen anzumerken. Ein Vergleich der Abweichungsbeträge vom Mittelwert von tonischen und phasischen Schwellen ergibt sig. Unterschiede der Varianzen bei den Gesunden (Wilcoxon Signed Rank Test; $p=0.008$); bei den Patienten ist der Unterschied immerhin noch als Trend feststellbar (Wilcoxon Signed Rank Test; $p=0.068$). Offenbar existiert für die phasischen Schmerzschwellen bei beiden Untersuchungsgruppen

eine größere interindividuelle Variabilität als für tonische Schmerzschwellen.

Tabelle 36

Thermästhesie und Schmerzschwellen bei Gesunden und Patienten

<i>Schwellenmaß</i>	<i>Gesunde (N=23)</i>	<i>Patienten (N=30)</i>	<i>p¹⁾</i>
Kaltschwelle	-0.72 ± 0.25; -0.7	-1.64 ± 1.21; -1.4	.0001***
Warmschwelle	1.65 ± 0.71; 1.4	2.21 ± 1.16; 2.0	.0470 *
Schmerzschwelle SS _{PHAS}	45.50 ± 2.06; 45.7	44.70 ± 2.18; 44.4	.1316
Schmerzschwelle SS _{SE}	44.64 ± 1.50; 44.7	44.36 ± 1.64; 44.3	.3695
Schmerzschwelle SS _{TON}	44.82 ± 1.45; 44.7	43.89 ± 1.77; 44.2	.0320 *

1) Mann-Whitney-U-Test

Vergleich der Schwellenmaße von Gesunden und Patienten: Ein Vergleich der Schmerzschwellen zwischen den Gruppen ergibt lediglich für die tonische Schmerzschwelle einen signifikanten Unterschied. In der Patientengruppe liegen die tonischen Schwellen im Mittel rund 0.5°C (Median) niedriger als bei den Gesunden (Abb. 46). Dieser Unterschied kann nicht aufgrund einer erhöhten Sensibilisierungsneigung bei den Patienten zustande kommen, da zwischen selbsteingestellter und tonischer (nachgeregelter) Schmerzschwelle innerhalb der Gruppen praktisch keine Unterschiede bestehen. Der “gerade schmerzhaft” Empfindungseindruck wurde nach der tonischen Reizung also nicht oder nur wenig korrigiert. Beim Vergleich der phasischen Schwellen fällt ebenfalls ein Unterschied von immerhin 1.3°C (Median) auf, um den die Schwellen bei den Patienten kleiner sind als bei Gesunden. Jedoch wird dieser Unterschied aufgrund der erhöhten Streuungen bei den phasischen Schwellen nicht signifikant. Die große Differenz weist trotzdem darauf hin, dass hier möglicherweise generelle Unterschiede zwischen den Schmerzschwellen vorliegen, derart, dass Patienten kleinere Schmerzschwellen haben.

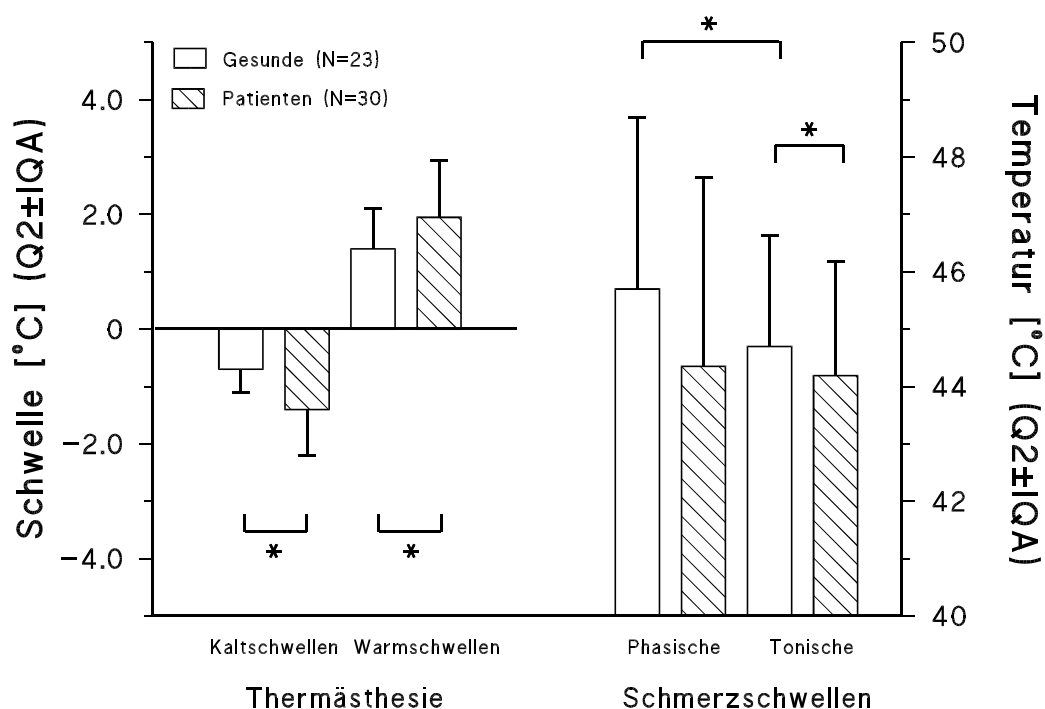


Abb. 46: Thermästhesie und Schmerzschwellen bei Gesunden und Patienten

8.3.2. Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize

Die Verteilung der ΔT - und ΔE -Reaktionen in Abhängigkeit von der Reizintensität zeigt in der Patientengruppe bei beiden abhängigen Variablen eine Gruppe von Extremwerten, die konsistent auf eine verstärkte Sensibilisierung bei einigen Reizen hinweisen. Bei den ΔT -Reaktionen sind dies eine Reihe negativer Werte, kleiner als etwa -1.0°C , die scheinbar keinen systematischen Zusammenhang mit der Reizintensität aufweisen (Abb. 47 c). Bei ΔE lässt sich ein korrespondierender Cluster oberhalb 0.3°C identifizieren, der ebenfalls über einen weiten Intensitätsbereich streut (Abb. 47 d)

Die Begutachtung der individuellen ΔT - und ΔE -Reaktionen ergibt, dass scheinbar nur eine Subgruppe (N=11) der Schmerzpatienten solche extremen Reaktionen produzierte (Abb. 47 c,d). Da die Einzelverläufe von ΔT im allgemeinen den bekannten Trend in Richtung zunehmender Sensitivierung mit steigender Reizintensität aufweisen und weil die ΔE -Reaktionen einen konsistenten Verlauf mit ΔT aufweisen, muss davon ausgegangen werden, dass die Extremwerte nicht infolge eines Artefaktes oder aufgrund einzelner Ausreißerwerte zustande kommen, sondern dass einzel-

ne Individuen in der Patientengruppe existieren, die hier ein spezifisches Verhalten mit entsprechenden Reaktionen zeigen. Diese Subgruppe der Schmerzpatienten wird als "Sensitivierer" bezeichnet und wird in der weiteren Auswertung jeweils noch besondere Beachtung finden, um weitere Hinweise auf die Ursache dieses Verhaltens zu finden. Nach Isolation der "Sensitivierer" aus der Stichprobe zeigt sich, dass die Restgruppe der Patienten bei den ΔT -Reaktionen und bei ΔE eher den Gesunden ähnlich ist (Abb. 47 a,b). Das ausgeprägte Sensitivierungsverhalten der Sensitivierer wird in der separaten Darstellung dieser Gruppe deutlich (Abb. 47 c,d).

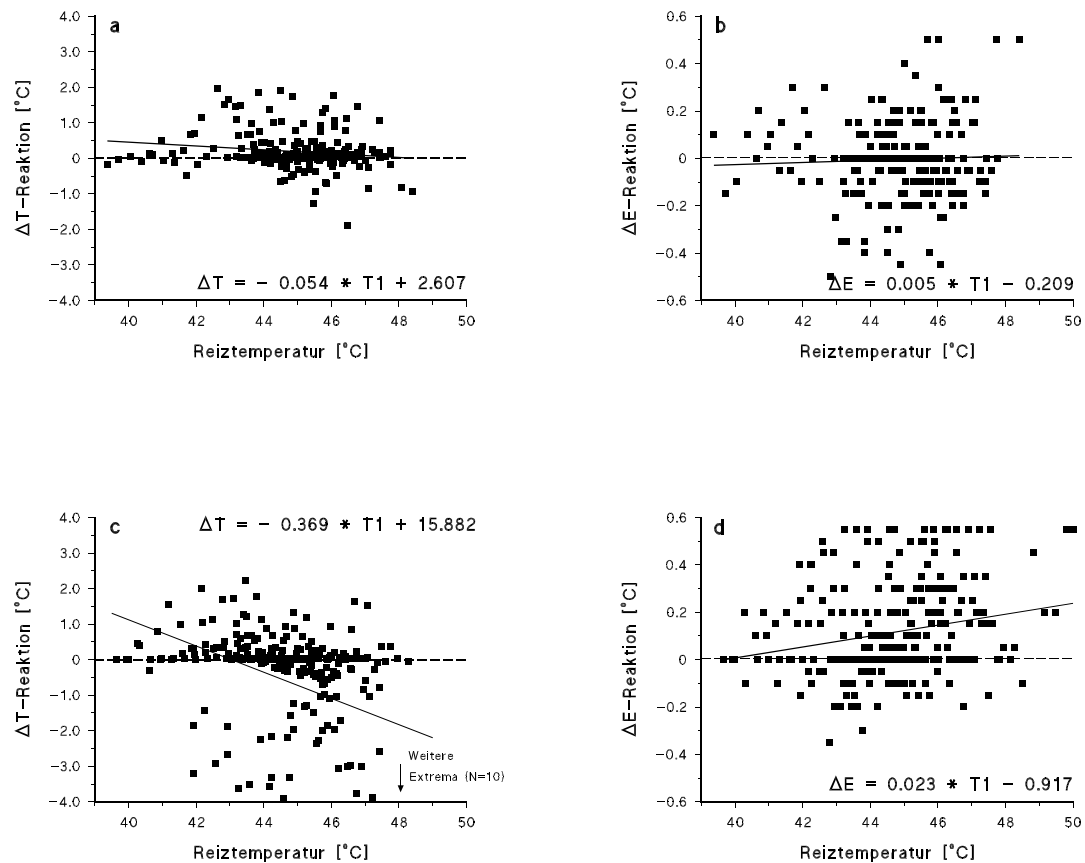


Abb. 47: a) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion bei Gesunden (N=23)
 b) Absolute Reiztemperatur und ΔE -Reaktion bei Gesunden (N=23)
 c) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion bei Patienten (N=30)
 d) Absolute Reiztemperatur und ΔE -Reaktion bei Patienten (N=30)

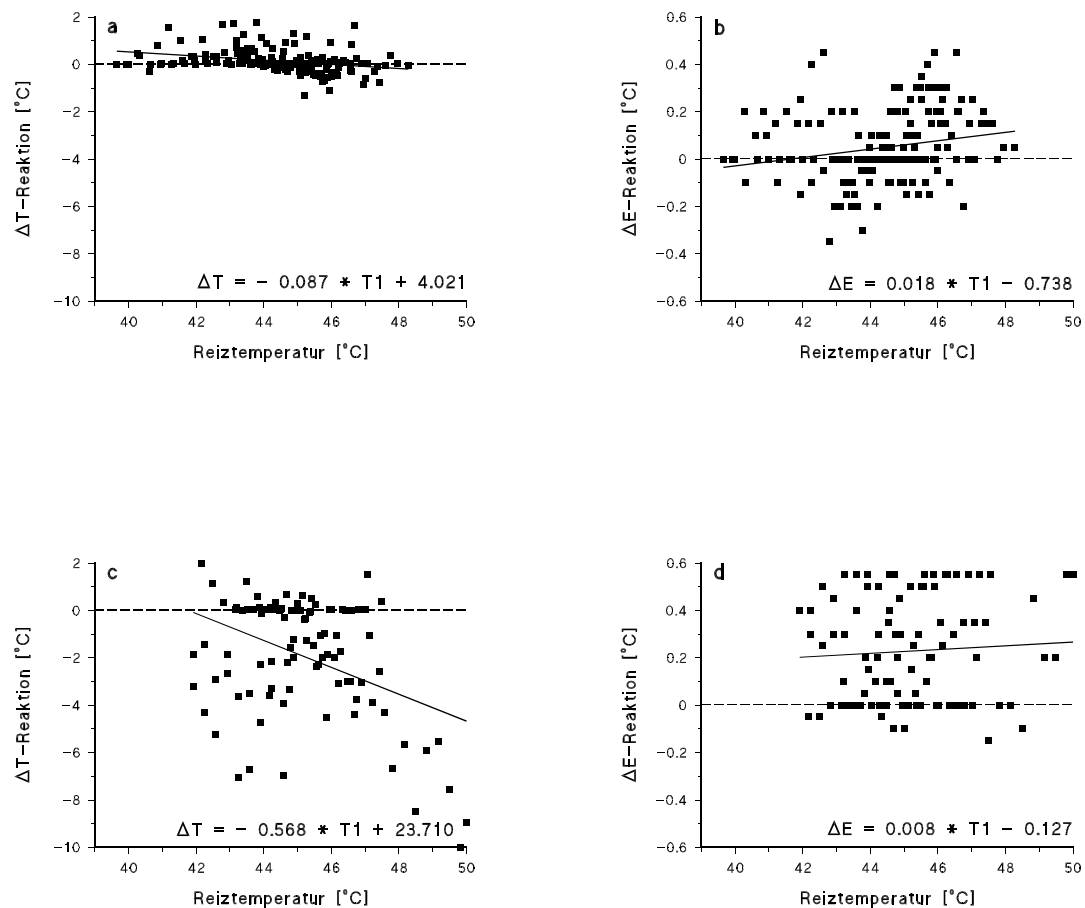


Abb. 48: a) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion bei Patienten ohne Sensitivierer (N=19)
 b) Absolute Reiztemperatur und ΔE -Reaktion bei Patienten ohne Sensitivierer (N=19)
 c) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion bei Sensitivierern (N=11)
 d) Absolute Reiztemperatur und ΔE -Reaktion bei Sensitivierern (N=11)

Neben der Beschreibung von ΔT und ΔE in Relation zur absoluten Reizintensität sollte die Betrachtung dieser Parameter, in Bezug zu den relativ zur Schmerzschwelle definierten Intensitätsstufen, Aufschluss über individuelle psychophysische Übertragungsfunktionen liefern. Die Darstellung der Rohwerte in Abhängig-

keit von der relativen Reizintensität deutet auch hier bei ΔT und ΔE eine gegenüber Gesunden vermehrte Neigung zur Sensibilisierung an (Abb. 49 c,d).

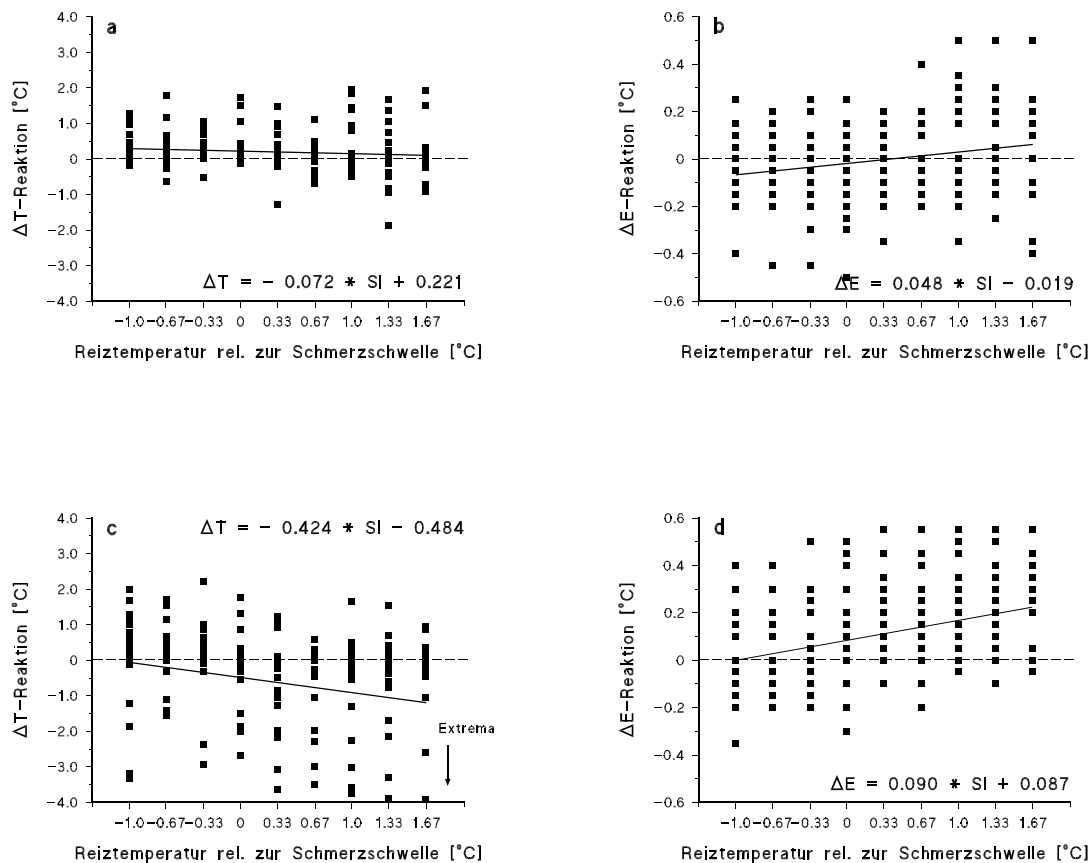


Abb. 49: a) Relative Reiztemperatur SI und ΔT -Reaktion bei Gesunden (N=23)
 b) Relative Reiztemperatur SI und ΔE -Reaktion bei Gesunden (N=23)
 c) Relative Reiztemperatur SI und ΔT -Reaktion bei Patienten (N=30)
 d) Relative Reiztemperatur SI und ΔE -Reaktion bei Patienten (N=30)

Die Kennwerte der Empfindungsänderung während tonischer Hitzereize zeigen vor allem bei den Patienten eine deutliche Abhängigkeit der Werte von der relativen Reizintensität, wobei mit größeren Reizen ΔT kleiner und ΔE größer wird (Tab. 37). Die Korrelationen von ΔT und ΔE mit der Reizintensität deuten die bereits bekannte inverse Beziehung der beiden Maße an, die der beabsichtigten prozeduralen

Logik entspricht: Bei einer Zunahme der subjektiven Empfindungsstärke im Verlauf des tonischen Reizes wird bei der Abfrage der ΔE -Reaktion entsprechend ein positiver Wert angegeben, der dann konsequenterweise von einem Herunterregeln der Temperatur bzw. einer negativen ΔT -Reaktion beantwortet werden muss. Sowohl Gesunde als auch Patienten scheinen demnach die Justierung der Temperatur auf das anfängliche Empfindungsurteil (ΔT) weitgehend konsistent mit ihrer subjektiven Einschätzung der Empfindungsänderung (ΔE) durchzuführen. Allerdings ist der Zusammenhang von ΔT und ΔE auch in der Patientengruppe schlechter als in Teilstudie I. Die Betrachtung individueller Korrelationen, die nach Fisher-Z-Transformation zusammengefasst wurden, geben die Zusammenhänge unter Ausschluss der interindividuellen Varianz wieder (Tab. 37). Der Zusammenhang zwischen Reizintensität und den Kennwerten der Anpassungsprozesse an tonische Hitzezeize scheint in der Patientengruppe etwas enger als bei den Gesunden zu sein; der Unterschied ist vor allem für ΔE deutlich und signifikant (Tab. 37).

Tabelle 37

Zusammenhang der Anpassungsprozesse mit der Reizintensität

<i>Rangkorrelationen</i>	<i>Gesunde (N=23)</i>	<i>Patienten (N=30)</i>	<i>p¹⁾</i>
<i>Individuelle Daten:</i>			
ΔT - GRS	- 0.709 *** ²⁾	- 0.732 *** ²⁾	.519 n.s.
ΔT - S_I relativ	- 0.346 * ²⁾	- 0.490 *** ²⁾	.087 n.s.
ΔE - S_I relativ	0.300 ** ²⁾	0.688 *** ²⁾	.019 *
<i>Datenpool:</i>			
ΔT - GRS	- 0.656 *** ³⁾	- 0.648 *** ³⁾	
ΔT - S_I relativ	- 0.215 ** ³⁾	- 0.261 *** ³⁾	
ΔE - S_I relativ	0.199 ** ³⁾	0.413 *** ³⁾	

1) Mann Whitney U-Test

2) Wilcoxon Signed Rank Test für $|r| < 0$

3) p für $|r| = 0$

Trendanalysen: Die Hypothese, dass die Zunahme von ΔE mit steigender Intensität der Reize weitgehend linear erfolgt (Trendtest nach Page), lässt sich für Gesunde ($p < 0.0005$) und Patienten ($p < 0.0001$) bestätigen. Für die ΔT -Reaktion kann ein linearer Trend nur für die Patientengruppe festgestellt werden ($p < 0.0001$), was auf die erhöhte Sensibilisierungsneigung in dieser Gruppe zurückführbar ist. Die Regressionsgeraden der linearen Regression von ΔT auf T_1 scheinen sich bei Gesunden und Patienten im wesentlichen in der Steigung zu unterscheiden, die bei den Patienten steiler ausfällt. Damit wird eine Änderung der Empfindlichkeit mit steigender Reizintensität angedeutet, oder eine dynamisch anwachsende Zunahme der ΔT -Reaktion bei hohen Intensitäten. Bei der Regression von ΔE auf T_1 dagegen ist die Steigung der Geraden bei den Gruppen ähnlich; in der Patientengruppe ist eher eine parallele Verschiebung der Geraden in Richtung größerer ΔE -Reaktionen zu beobachten. Dies bedeutet, dass unabhängig von der Reizintensität ein Trend zu sensibilisierten Werten vorhanden ist.

Wahrnehmungsmodulationen bei Gesunden: Die Analyse der mittleren ΔT -Reaktionen über den relativen Festreizstufen zeigt in der Gruppe Gesunder bei nicht-schmerzhaften Reizintensitäten signifikant positive ΔT -Werte, das heißt Gewöhnung im Verlauf tonischer Hitzereize (Abb. 50 a). Bei schmerzhaften Reizen unterscheiden sich die Werte nicht signifikant von Null, es ist weder eindeutig Gewöhnung noch Sensibilisierung messbar. Für die ΔE -Reaktion ist bei den Gesunden eine leichte Gewöhnung bei Reizen unterhalb der Schmerzschwelle und eine leichte Sensibilisierung bei Reizen oberhalb der Schmerzschwelle erkennbar (Abb. 50 b); allerdings weichen die mittleren Werte nicht deutlich von Null ab. Das wichtigste Charakteristikum der Anpassungsreaktionen Gesunder an tonische Hitzereize lässt sich also mit Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen bezeichnen, während bei schmerzhaften Reizen weder eindeutig Gewöhnung noch Sensibilisierung messbar ist.

Wahrnehmungsmodulationen bei Patienten: Die Gruppe chronischer Schmerzpatienten zeigt im Verhaltensmaß der ΔT -Reaktion bei nicht-schmerzhaften Reizen keine eindeutige Gewöhnung sondern eher einen Trend zur Sensibilisierung, der sich bei schmerzhaften Reizen in zunehmend kleineren ΔT -Reaktionen fortsetzt (Abb. 50 c). Diese mittleren Abweichungen werden jedoch nicht signifikant. Im Maß der subjektiven Empfindungsänderung ΔE wiederholt sich jedoch der frühe Trend zur Sensibilisierung bei nicht-schmerzhaften Reizen konsistent mit dem Verhaltensmaß und geht bei schmerzhaften Intensitäten in eine ausgeprägte Sensibilisierung über, die für alle Reize oberhalb der selbsteingestellten Schmerzschwelle signifikant ist (Abb. 50 d). Patienten zeigen also bei den Anpassungsreaktionen an tonische Hitzereize bei nicht schmerzhaften Reizen keine eindeutige Gewöhnung, sondern eher eine Sensibilisierungsneigung, die bei schmerzhaften Reizen in eine ausgeprägte Sensibilisierung übergeht.

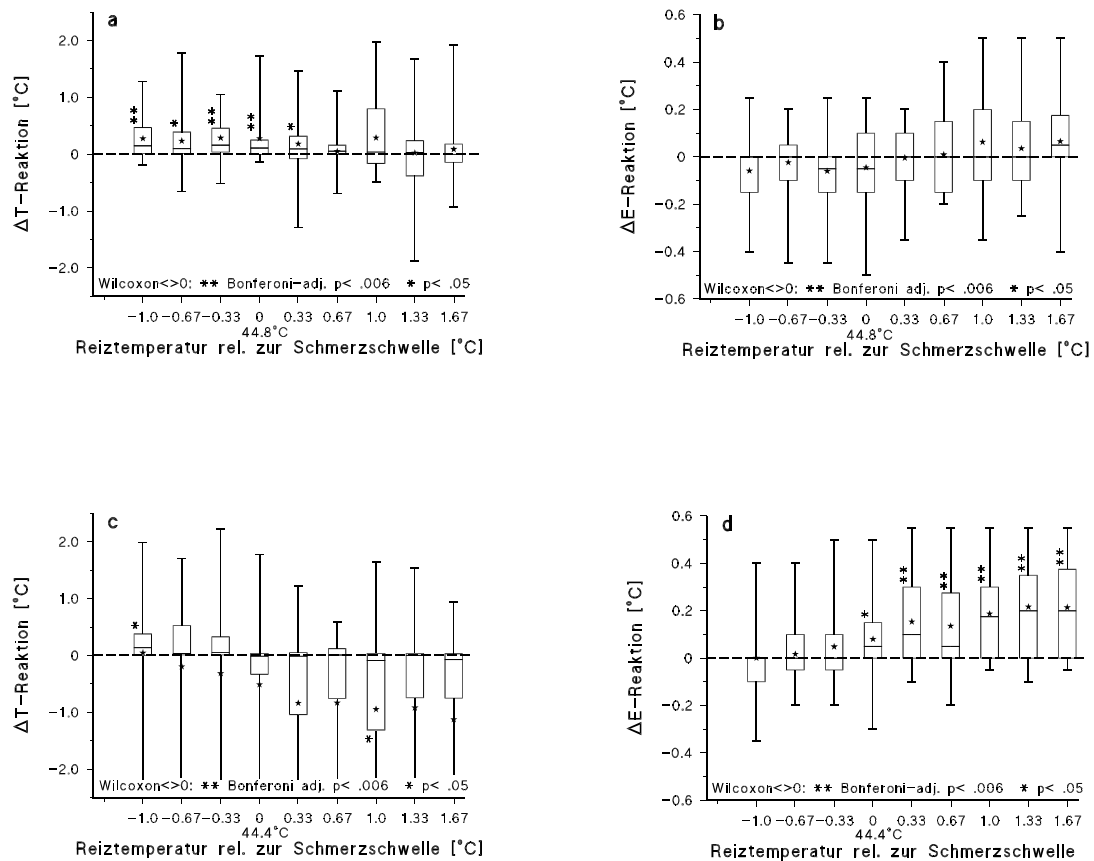


Abb. 50: a) Boxdiagramm ΔT -Reaktion und relative Reiztemperatur bei Gesunden (N=23)
 b) Boxdiagramm ΔE -Reaktion und relative Reiztemperatur bei Gesunden (N=23)
 c) Boxdiagramm ΔT -Reaktion und relative Reiztemperatur bei Patienten (N=30)
 d) Boxdiagramm ΔE -Reaktion und relative Reiztemperatur bei Patienten (N=30)

8.3.3. Vergleich der Sensibilisierungskennwerte bei Gesunden und Schmerzpatienten

Um beim Gruppenvergleich mögliche Effekte der absoluten Reizintensität ausschließen zu können, muss zunächst ein Vergleich des individuell kalibrierten Temperaturbereichs um die selbsteingestellte Schmerzschwelle SS_{SE} klären, ob die Gruppen nicht in unterschiedlichen Temperaturbereichen untersucht wurden. Ein Vergleich der Bezugstemperatur SS_{SE} für die Festreizstufen ergibt für Gesunde (44.7 ± 1.5 ; 44.8) und Patienten (44.5 ± 1.5 ; 44.4) keine signifikanten Unterschiede (U-Test; $p > 0.20$). Die absoluten Reiztemperaturen der Festreize unterscheiden sich also nicht. Trotzdem werden sowohl in der subjektiven Einschätzung der Empfindungsveränderungen im Verlauf tonischer Hitzereize als auch im Verhaltensmaß der ΔT -Reaktion signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten gefunden, die auf eine gegenüber Gesunden erhöhte Sensibilisierungsneigung der Patienten schließen lassen (Tab. 38). Die Beurteilung der mittleren ΔT -Reaktionen sowie des subjektiven Ratings ΔE im Vergleich zeigen, dass Gesunde gegenüber Patienten eher durch Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften oder schwelennahen Reizen charakterisiert sind und Patienten gegenüber Gesunden eher durch Sensibilisierung bei schmerzhaften Reizen (Tab. 38). Dabei muss einschränkend berücksichtigt werden, dass diese vermehrte Sensibilisierungsneigung fast vollständig zu Lasten der bereits identifizierten Subgruppe der "Sensitivierer" geht.

Tabelle 38*Gruppenunterschiede in den Kennwerten der Anpassungsprozesse*

<i>S_I rel.</i>	<i>ΔT-Reaktion</i>			<i>ΔE-Reaktion</i>		
	<i>Gesunde Median</i>	<i>Patienten Median</i>	<i>p¹⁾</i>	<i>Gesunde Median</i>	<i>Patienten Median</i>	<i>p¹⁾</i>
- 1.00	.15 * ²⁾	.14 t ²⁾	.936	0	0	.540
- .67	.10 t ²⁾	.04	.822	0	0	.790
- .33	.16 * ²⁾	.05	.140	-.05	0	.021 t
T _{1LSE} ± 0°C	.11 * ²⁾	-.01	.005 *	-.05	.05 t ²⁾	.017 t
+ .33	.09 t ²⁾	-.01	.010 _	0	.10 * ²⁾	.006 t
+ .67	.06	.01	.093	0	.05 * ²⁾	.027 t
+ 1.00	.04	-.09 t ²⁾	.020 _	0	.18 * ²⁾	.034 t
+ 1.33	.03	.01	.135	0	.20 * ²⁾	.002 *
+ 1.67	0	-.07	.188	.05	.20 * ²⁾	.033 t

1) Mann-Whitney U-Test: t= p<0.05 / *= p<0.006; Bonferroni-adjustiertes α

2) Wilcoxon Signed Rank Test |x|<>0: t= p<0.05 / *= p<0.006; Bonferroni-adjustiertes α

Zusammenhang der Anpassungsprozesse mit Schmerzhaftigkeit und Reizintensität: Die Parameter der Anpassungsprozesse an tonische Hitzereize ΔT und ΔE zeigen in beiden Gruppen eher einen Zusammenhang mit der physikalischen Reizintensität als mit der subjektiven Schmerzhaftigkeit der Reize (Tab. 39). Dies gilt besonders für die Gruppe Gesunder, bei der die Schmerzhaftigkeit der Reize scheinbar keinen oder nur geringen Einfluss auf ΔT und ΔE hat, während der Zusammenhang der beiden Maße mit der physikalischen Reizintensität etwa gleich groß ist. In der Patientengruppe wird der überwiegende Einfluss der Reizintensität vor allem bei ΔT deutlich. Beim subjektiven Empfinden ΔE werden gleichermaßen hohe Korrelationen mit Reizintensität und Schmerzhaftigkeit gefunden. Der Vergleich der Korrelationen zwischen den Gruppen (U-Test) zeigt, dass in der Patientengruppe die Zusammenhänge von ΔE mit Intensität (p=0.0193) und mit Schmerzhaftigkeit (p=0.0246) ausgeprägter sind als bei Gesunden.

Tabelle 39*Korrelationen ΔT und ΔE mit subjektiver und physikalischer Reizintensität*

	<i>physikalische Reizintensität SI</i>	<i>subjektive Reizintensität</i>	<i>p¹⁾</i>
<i>Gesunde (N=23):</i>			
ΔT	- 0.346 * ²⁾	- 0.059 n.s. ²⁾	.0001 ***
Vergleich	└ p=.1973 n.s. ¹⁾	└ p=.0058 ** ¹⁾	
ΔE	0.300 ** ²⁾	0.293 n.s. ²⁾	.0114 *
<i>Patienten (N=30):</i>			
ΔT	- 0.490 *** ²⁾	- 0.312 ** ²⁾	.0106 *
Vergleich	└ p=.0035 ** ¹⁾	└ p=.0010 ** ¹⁾	
ΔE	0.688 *** ²⁾	0.624 *** ²⁾	.1739 n.s.

1) Wilcoxon-Test über individuelle Rangkorrelationen

2) Wilcoxon-Test für $|r| < 0$

Sensibilisierungsneigung in Patienten-Subgruppen: Ein erster Versuch, die Patientengruppe in Subgruppen zu unterteilen zeigt, dass die verstärkte Sensibilisierungsneigung vor allem bei Patienten mit chronischen Wirbelsäulensyndromen (N=15) auftritt, während die Patienten einer gemischten Kopfschmerzgruppe (N=15) eher den Gesunden (N=23) ähnlich sind (Abb. 51 a,b). Eine Rangvarianzanalyse zeigt signifikante Gruppenunterschiede bei ΔE unter der Festreizbedingung 1.33°C oberhalb der selbsteingestellten Schmerzschwelle ($\chi^2=11.04$; $p<.004$; Bonferroni-adjustiertes $\alpha=0.006$), die vor allem auf Unterschiede zwischen Gesunden und der Gruppe chronischer Wirbelsäulensyndrome zurückgehen (multiple Vergleiche nach Nemenyi). Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen werden allerdings nicht gefunden.

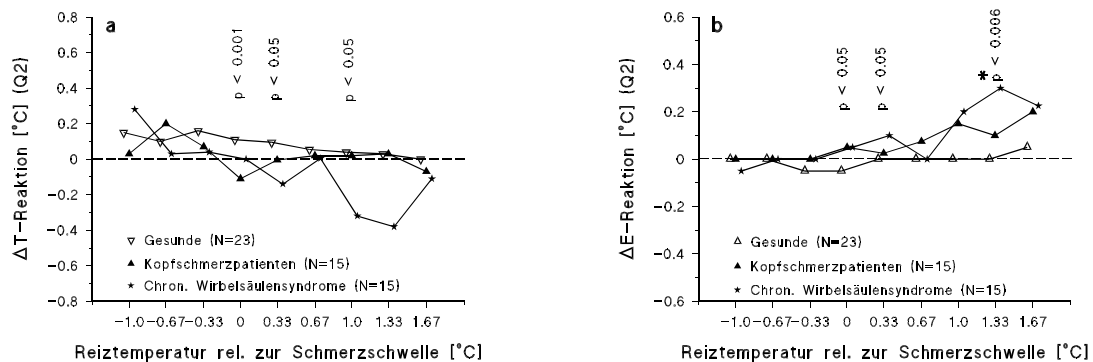


Abb. 51: Sensibilisierungsneigung bei Patienten-Untergruppen:
a) ΔT -Reaktion; b) ΔE -Reaktion

Eine weitergehende Analyse der Patienten-Subgruppe der “Sensitivierer” zeigt, dass diese Gruppe eine auffallend hohe Erkrankungsdauer aufweist, wobei die Zeit der Medikamenteneinnahme meist identisch angegeben wird (Abb. 52). Etwa die Hälfte der “Sensitivierer” hatte eine Erkrankungsdauer größer als 10 Jahre und eine ebenso lange Medikamenteneinnahme. Für vier Patienten aus dieser Gruppe lagen die entsprechenden Daten leider nicht vor. Dennoch scheinen die Schmerzpatienten mit hoher Sensibilisierungsneigung durch die Merkmale der Chronizität und durch langandauernde Medikamenteneinnahme gekennzeichnet. Auch innerhalb von Patientengruppen könnte die Sensibilisierungsneigung diskriminante Validität hinsichtlich Chronifizierung von Schmerz haben, was allerdings in genaueren Untersuchungen verschiedener Chronifizierungsmerkmale geprüft werden sollte.

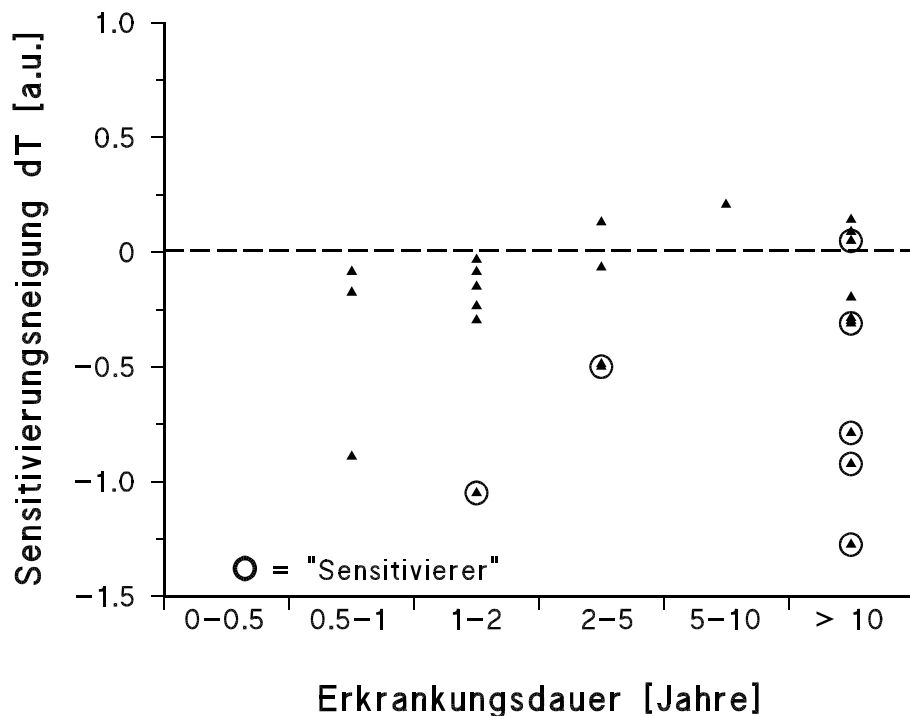


Abb. 52: Erkrankungsdauer und Sensitivierungsneigung der Schmerzpatienten (N=22)

8.3.4. Die Beziehung phasischer und tonischer Schmerzschwellen

Die Darstellung des Zusammenhangs zwischen tonischen und phasischen Schmerzschwellen zeigt, dass bei beiden Untersuchungsgruppen die Intensitäten tonischer Schwellen geringer sind als die korrespondierenden phasischen Schwellenwerte (Abb. 53 a,b). Dies bedeutet, dass die tonischen Reize schmerzhafter empfunden werden als phasische Reize, da bei tonischen Reizen offenbar die subjektive Schwelle schon bei geringeren Reizintensitäten erreicht wird. Bei den Patienten scheint dieser Effekt noch stärker ausgeprägt als bei den Gesunden, da die Regressionsgerade in dieser Gruppe flacher verläuft (Abb. 53 b). Bei Ausschluss der häufigen Extremwerte in der Patientengruppe, die interessanterweise fast ausschließlich durch die bereits identifizierten "Sensitivierer" verursacht werden (s.o.), ergibt sich fast genau derselbe lineare Zusammenhang zwischen den beiden Schwellenmaßen (vgl. unterbrochene Regressionsgerade in Abb. 53 b: $SS_{TON} = 0.464 * SS_{PHAS} + 23.18$).

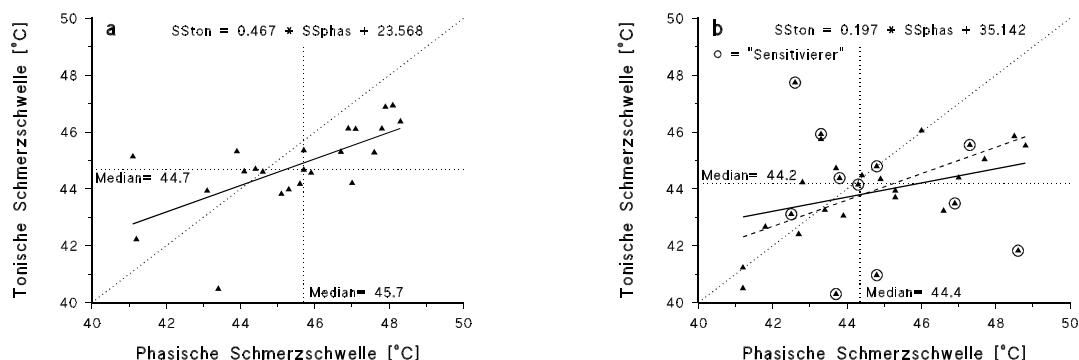


Abb. 53: Phasische und tonische Schmerzschwellen:
a) Gesunde (N=23); b) Patienten (N=30)

Der flache Verlauf der Regressionsgeraden in beiden Gruppen zeigt, dass die individuellen phasischen Schmerzschwellen nahezu immer größer sind als die tonischen Schmerzschwellen (Abb. 53 a,b). Dadurch ergeben sich bei beiden Gruppen die etwas höheren Mittelwerte der phasischen Schmerzschwellen gegenüber den mittleren tonischen Schwellen (vgl. 8.3.1.). Die Darstellung der individuellen Schwellenwerte illustriert auch die bereits festgestellte verringerte Variabilität der tonischen im Vergleich zur phasischen Schmerzschwelle (Abb. 53 a,b). Gleichzeitig wird deutlich, warum der Unterschied der beiden Varianzen in der Patientengruppe geringer ist als bei den Gesunden: Die über die ausgeprägten ΔT - und ΔE -Reaktionen identifizierte Subgruppe der “Sensitivierer” zeigt offenbar eine erhöhte Varianz tonischer Schmerzschwellen im Vergleich zu Gesunden und der Restgruppe chronischer Schmerzpatienten. Sieht man also einmal von den Sensitivierern ab, so könnte die verringerte Varianz der tonischen Schmerzschwelle in dem Sinne interpretiert werden, dass bei dieser Schwellenprozedur eine geringere Verzerrung der subjektiven Schmerzschwelle durch individuelle Reaktions- und Urteilstendenzen vorliegt, als bei der phasischen Schwellenprozedur.

Die tonische Schmerzschwelle SS_{TON} ist als Mittelwert der auf die Schmerzschwelle nachgeregelten Temperatur T_2 zweier selbsteingestellter tonischer Reize T_1 definiert (vgl. 5.3.2.). Betrachtet man zunächst die Beziehung zwischen T_1 und T_2 für die Einzelreize, so ergibt sich für die Gesunden ein fast perfekter Zusammenhang von initialer Einstellung der Schmerzschwelle T_1 und der nachgeregelten Schmerzschwelle T_2 (Abb. 54 a). Bei den Patienten ist dieser Zusammenhang zunächst nicht

so eindeutig; nach Ausschluss der bekannten Subgruppe der “Sensitivierer” ist jedoch auch hier eindeutig dieselbe enge Beziehung wie bei den Gesunden vorhanden (Abb. 54 b). Die getrennt dargestellten Regressionen von T1 auf T2 für die beiden Selbsteinstellungen SE1 und SE2 zeigt weiterhin, dass sich dieser Zusammenhang in der Gruppe bei Messwiederholung kaum ändert (Abb. 54 a,b).

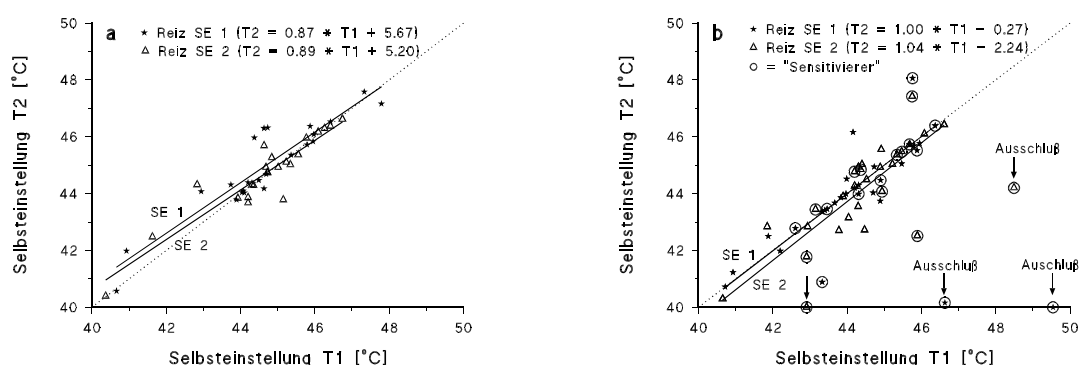


Abb. 54: Zusammenhang T1 und T2 der beiden Selbsteinstellungen:
 a) Gesunde (N=23); b) Patienten (N=30)

Bei Gesunden, wie auch bei den meisten Patienten, ist also im Verlauf eines tonischen Reizes nahe der subjektiven Schmerzschwelle keine Veränderung der Schmerzhaftigkeit messbar, da die selbsteingestellte Anfangstemperatur T1 praktisch identisch ist mit der Endtemperatur T2. Der “eben schmerzhaft” Empfindungspunkt ist nach dem tonischen Reiz physikalisch noch genauso definiert wie zu Beginn des Reizes, es ist also weder Gewöhnung noch Sensibilisierung messbar. Eine Ausnahme bilden die “Sensitivierer” in der Patientengruppe. Bei der Mehrzahl dieser Werte wird eine vergleichsweise hohe Reiztemperatur zu Beginn eingestellt, wobei dann am Ende des tonischen Reizes ein starkes Herunterregeln der Temperatur erfolgt. Dies bedeutet, dass bei dieser Subgruppe eine starke Empfindungszunahme oder Sensibilisierung im Verlauf des tonischen Reizes aufgetreten ist. Diese schwelennahe Sensibilisierung scheint dabei nicht von der absoluten Reiztemperatur abzuhängen, wie die Darstellung der Einzelwerte zeigt (Abb. 54 b). Weiterhin gehören zwar alle Extremwerte der nachgeregelten Temperatur T2 zu den “Sensitivierern”, jedoch produzieren nicht alle “Sensitivierer” Extremwerte (Abb. 54 b). Für die gemittelten Werte bei selbsteingestellter und tonischer Schmerzschwelle

ändert sich das Bild nicht wesentlich: Einige der “Sensitivierer” (N=4) haben scheinbar konsistent hohe Selbsteinstellungen vorgenommen, zeigen also eine erhöhte selbsteingestellte Schmerzschwelle bei kurzer Reizung und zeigen dann eine Sensibilisierung, die in sehr kleinen tonischen Schmerzschwellen resultiert (Abb. 55 b). Der Rest der Patientengruppe scheint sich dagegen im Einstellungsverhalten der Schmerzschwellen nicht wesentlich von den Gesunden zu unterscheiden, die nicht sensibilisieren und deshalb keine Unterschiede zwischen selbsteingestellter und tonischer Schmerzschwelle zeigen (Abb. 55 a).

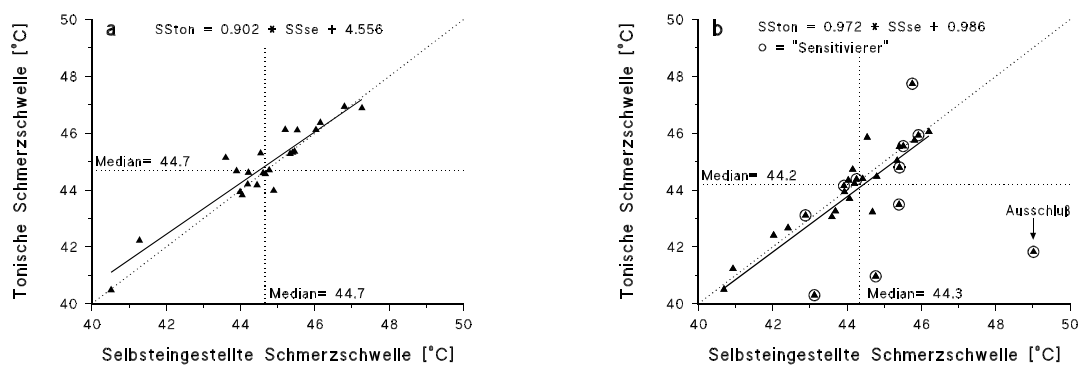


Abb. 55: Selbsteingestellte und tonische Schmerzschwelle:
a) Gesunde (N=23); b) Patienten (N=30)

Für die Gesunden und einen Teil der Patienten entspricht deshalb der Zusammenhang zwischen phasischer und tonischer Schmerzschwelle (s.o.) auch dem Zusammenhang zwischen phasischer und selbsteingestellter Schwelle. Die selbsteingestellte Schmerzschwelle wäre demnach genau wie die tonische Schmerzschwelle schmerzhafter als die phasische Schwelle. Die tonische Reizung scheint also nicht die Ursache für die höhere Schmerzhaftigkeit tonischer Reize gegenüber phasischen Reizen zu sein, sondern ein Einfluss von Herstellungsmodus und Abfrage des Empfindungspunktes muss angenommen werden (vgl. 8.1.). In der Patientengruppe, die schon durch verstärkte Sensibilisierungsneigung bei weit überschwelligen Reizen auffällt, muss dagegen der tonische Reiz als Ursache schwelennaher Sensibilisierung und damit verringerter tonischer Schwellen angesehen werden.

8.3.5. Größenschätzung tonischer Hitzereize

Für die Beurteilung der Diskrimination tonischer Hitzereize in den Reiz-Reaktionsfunktionen werden die beiden Größenschätzskalen SR_{VAS} und SR_{KAT} , die bei den Gesunden erhoben wurden, individuell auf den Bereich 0-100% normiert und dann zusammengefasst. Dies erscheint gerechtfertigt, da sich die Abbildungseigenschaften der beiden Skalen kaum unterschieden (vgl. 7.3.) und es hier zunächst nur um die relative Genauigkeit der Beurteilung tonischer Hitzereize gehen soll.

Die Reiz-Reaktionsfunktionen der normierten Größenschätzungen zeigen bei beiden Gruppen eine schlechtere Diskrimination der Reizintensität bei nicht-schmerzhaften Reizen (Abb. 56 a,b; Wilcoxon Signed-Rank-Test für sukzessive Reizintensitäten). Die tonischen Hitzereize im Abstand von 0.33°C werden also unterhalb der Schmerzschwelle in der Größenschätzung nicht unterschieden. Dies kann mit einem etwas steileren Verlauf der Reiz-Reaktionsfunktion oberhalb der Schmerzschwelle erklärt werden, der bereits aus Teilstudie II bekannt ist. Bei eindeutig schmerzhaften Reizen haben die Patienten eine schlechtere Diskrimination als Gesunde. Bei den stärksten Reizen ist bei Gesunden und Patienten schließlich wieder ein Abflachen der Funktion zu bemerken; die höchsten Reize werden nicht in der Größenschätzung diskriminiert. Betrachtet man nur die Daten der visuellen Analogskala, so ist der Zusammenhang der Einschätzungen mit der relativen Reizintensität S_1 bei den Patienten ($r=.371$; $p=.0001$) um einiges schlechter als bei den Gesunden ($r=.563$; $p=.0001$).

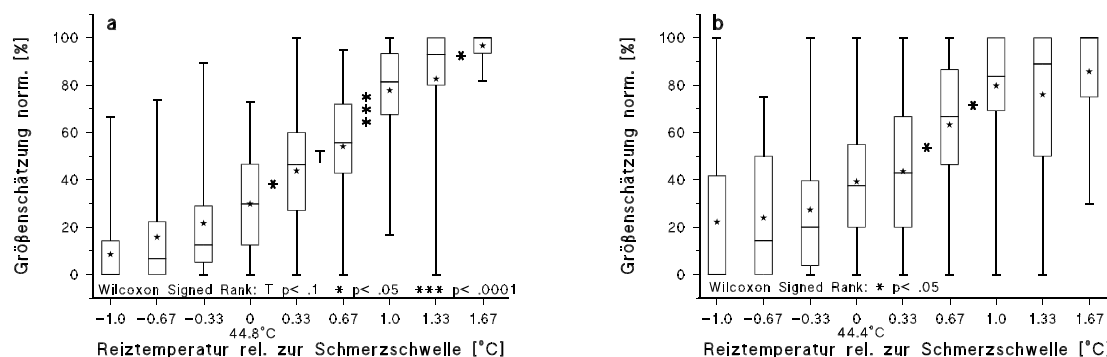


Abb. 56: Reiz-Reaktionsbeziehungen tonischer Hitzereize:
a) Gesunde (N=23); b) Patienten (N=30)

Interessant ist weiterhin die Frage, welchen Teil des tonischen Reizes die Probanden eingeschätzt haben. Bezieht sich das Empfindungsurteil eher auf die Anfangstemperatur oder auf die Temperatur nach der ΔT Reaktion am Ende des tonischen Reizes? Die Instruktion für das Rating des experimentellen Schmerzes auf der Größenschätzung lässt offen, welcher Empfindungspunkt eingeschätzt werden soll. Unterschiede sind allerdings auch nur dann zu erwarten, wenn Anfangs- und Endtemperatur infolge Gewöhnung oder Sensibilisierung voneinander abweichen. Die Korrelationen der Einschätzungen auf der VAS mit Anfangs- und Endtemperaturen der tonischen Reize zeigen, dass Patienten bei der Einschätzung eher Bezug auf die initiale Reiztemperatur T1 nehmen als auf die Endtemperatur T2 (Tab. 40). Da bei Gesunden keine deutlich unterschiedlichen Zusammenhänge vorliegen, erscheint es plausibel anzunehmen, dass die Sensibilisierungsneigung der Patienten große Differenzen zwischen T1 und T2 bewirkt und damit die Korrelation verschlechtert.

Tabelle 40

Zusammenhang der Größenschätzung mit dem tonischen Reiz

Rangkorrelationen	Gesunde (N=23)		Patienten (N=30)	
T1(S _I) - SR _{VAS}	.521 *** ¹⁾	(110 Reize)	.333 *** ¹⁾	(258 Reize)
T2(S _I) - SR _{VAS}	.550 *** ¹⁾	(110 Reize)	.050	(258 Reize)

1) p für $|r| = 0$

Wenn man wie in Teilstudie II die Reiz-Reaktionsfunktionen der VAS tonischer Reize nach der Methode von PRICE & HARKINS (1987) erstellt, so zeigt sich, dass die Steigung der Funktion in der Patientengruppe geringer ist, als bei Gesunden (Abb. 57). Vergleicht man die individuellen Steigungsparameter bei Gesunden und Patienten, so ist immerhin ein Trend feststellbar, nachdem die Steigungen tatsächlich unterschiedlich sind (U-Test; $p=.071$). Patienten wären demnach weniger empfindlich gegenüber tonischen Hitzereizen als Gesunde. Ebenso ist der Lageparameter der Funktion verändert. Obwohl die mittleren Ausgangstemperaturen der Reize bei den Patienten etwas geringer sind, werden vor allem nicht-schmerzhaft Reize subjektiv höher eingeschätzt als bei Gesunden (Abb. 57). Patienten berichten demnach eher Schmerz als Gesunde, jedoch ist die subjektive Empfindungszunahme bei gleichen Reizänderungen kleiner als bei Gesunden.

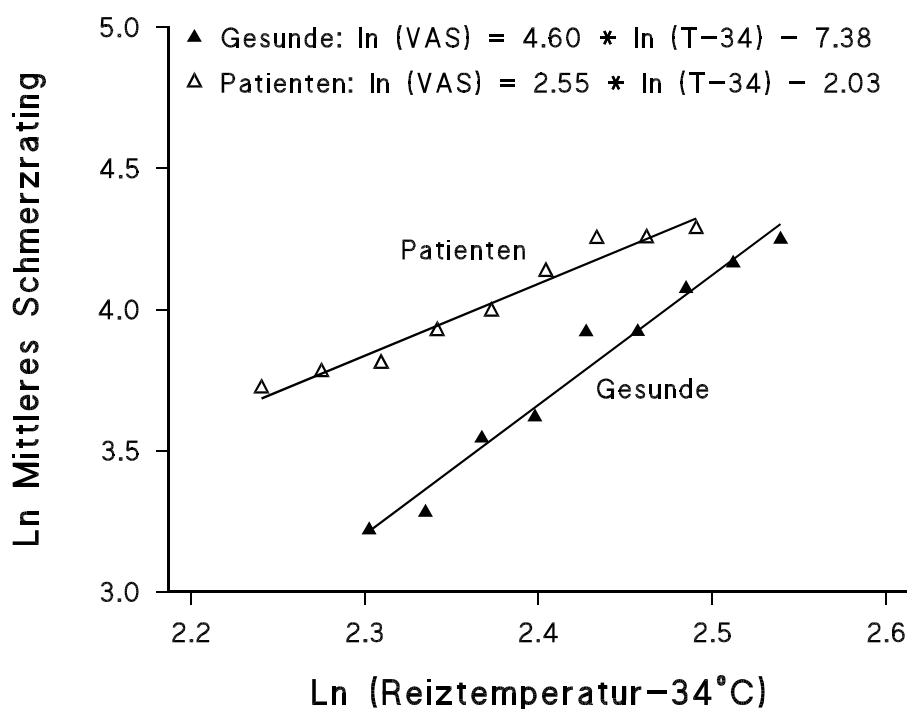


Abb. 57: Reiz-Reaktionsbeziehungen tonischer Hitzereize (VAS) bei Gesunden und Patienten nach der Methodik von PRICE & HARKINS (1987)

8.3.6. Beziehungen und Konsistenz experimenteller und klinischer Schmerzurteile

Die Schmerzpatienten hatten die Aufgabe, die Intensität Ihres klinischen Schmerzes auf derselben Größenschätzskala (SR_{KLIN}) einzuschätzen, die auch für die Beurteilung der experimentellen Schmerzreize verwendet wird (SR_{EXP}). Um das Triangulationsverfahren durchführen zu können, wurde zusätzlich ein Herstellungsverfahren verwendet, bei dem die Patienten die Intensität des klinischen Schmerzes als experimentellen Schmerzreiz reproduzieren (HER_{KLIN}). Die Ergebnisse sind in Tabelle 41 zusammengefasst. Die Größenschätzung SR_{KLIN} liegt nur für 18 Patienten vor, da das Verfahren erst zu einem späteren Zeitpunkt der Studie eingeführt wurde. Für das Herstellungsverfahren sind Anfangstemperatur T1 und nachgeregelte Temperatur T2 der beiden Durchgänge angegeben. In den meisten Fällen waren die Patienten bereit, das Herstellungsverfahren zu wiederholen ($N=22$).

Tabelle 41

Größenschätzung und Herstellungsverfahren bei klinischen Schmerzen

		<i>MW \pm S.D.; Median</i>
SR_{KLIN}	(N=18)	63.61 ± 28.53 ; 65.0
T1($HER_{KLIN}1$)	(N=30)	45.31 ± 1.95 ; 45.6
T2($HER_{KLIN}1$)	(N=30)	45.81 ± 1.92 ; 46.1
T1($HER_{KLIN}2$)	(N=22)	45.47 ± 1.97 ; 45.6
T2($HER_{KLIN}2$)	(N=22)	46.05 ± 2.24 ; 46.0

Die Anfangs- und Endtemperaturen beider Durchgänge des Herstellungsverfahrens unterscheiden sich kaum. Bei beiden Durchgängen wird die Temperatur nach der tonischen Phase im Mittel etwas nach oben geregelt, es hat also eine geringe Gewöhnung stattgefunden. Aus prozeduralen Gründen hängen T1 und T2 eng zusammen, da die Möglichkeit der Regelung nach Einstellen von T1 begrenzt ist. Die beiden Durchgänge des Herstellungsverfahrens korrelieren bei T1 und bei T2 hoch miteinander, was für die Zuverlässigkeit des Verfahrens spricht (Tab. 42). Die individuellen Einstellungen des Intermodalitätenvergleichs klinischer und experimenteller Schmerzen werden also mit hoher Genauigkeit reproduziert, und die mittleren

Werte der Anfangs- und Endtemperaturen liegen alle über den subjektiven Schmerzschwellen (vgl. 8.3.1.).

Tabelle 42

Korrelationen von Größenschätzung und Herstellungsverfahren

	T2(HER _{KLIN} 1)	T1(HER _{KLIN} 2)	T2(HER _{KLIN} 2)	SR _{KLIN}
T1(HER _{KLIN} 1)	.894*** ¹	.842*** ¹	.721*** ¹	-.029
T2(HER _{KLIN} 1)		.874*** ¹	.919*** ¹	.071
T1(HER _{KLIN} 2)			.923*** ¹	-.085
T2(HER _{KLIN} 2)				.036

1) p für $|r| = 0$

Erstaunlich ist jedoch der Befund, dass zwischen der Größenschätzung klinischer Schmerzen und dem Herstellungsverfahren klinischer Schmerzen keinerlei Zusammenhang gefunden wird (Tab. 42). Dabei spielt es keine Rolle, ob Anfangs- oder Endtemperaturen des Herstellungsverfahrens betrachtet werden, in allen Fällen ist die Korrelation nahe Null. Auch die grafische Darstellung der individuellen Werte, mit separater Markierung der “Sensitivierer”, trägt nicht zur Auflösung des Rätsels bei (Abb. 58). Das Herstellungsverfahren ist also zuverlässig, aber nicht valide. Größenschätzung (VAS) und Herstellungsverfahren messen also unterschiedliche Aspekte der Schmerzwahrnehmung klinischer Schmerzen. Möglicherweise wurde mit dem Herstellungsverfahren ein Toleranzmaß realisiert, bei der die Patienten die Temperatur so hoch einstellten, wie sie gerade konnten.

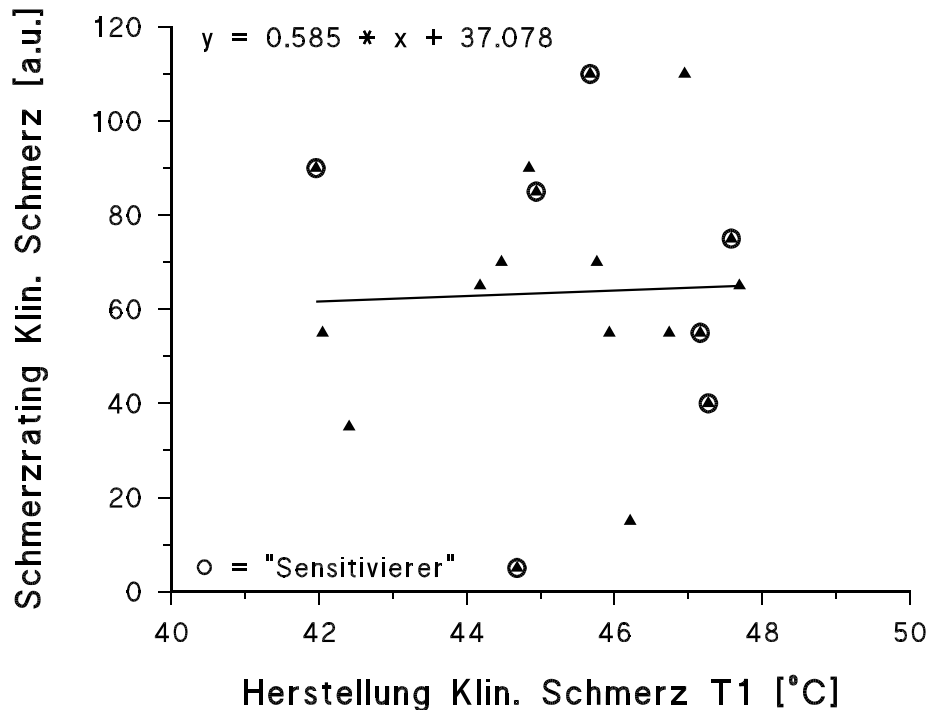


Abb. 58: Herstellungsverfahren und Größenschätzung klinischer Schmerzen (N=18)

Um die Frage nach der näheren Bestimmung der beiden Maße klinischer Schmerzen zu klären, werden die Korrelationen mit den Subskalen der MSS zum klinischen Schmerz sowie die Zusammenhänge mit den Schmerzschwellen auf Basis experimenteller Schmerzreize betrachtet (Tab. 43). Es ist auffällig, dass die Parameter des Herstellungsverfahrens mit den Skalen der MSS so gut wie keine Zusammenhänge zeigen, mit Ausnahme der Korrelation des zweiten Messdurchgangs mit dem “present-pain-index” PPI, der in diesem Fall auch den “üblichen” klinischen Schmerz misst. Das Herstellungsverfahren misst demnach im zweiten Durchgang doch Aspekte des klinischen Schmerzes.

Die Größenschätzung SR_{KLIN} korreliert dagegen mit allen Subskalen der MSS mäßig bis hoch und repräsentiert damit verschiedene Anteile der Schmerzwahrnehmung, die durch die verbalen Deskriptoren der MSS definiert sind. Interessanterweise ist der Zusammenhang von SR_{KLIN} mit den MSS-Subskalen gerade dort niedrig, wo eine erhöhte Korrelation mit den Parametern des Herstellungsver-

fahrens vorliegt, nämlich beim “present-pain-index” PPI. Dies bestätigt die Vermutung, dass das Herstellungsverfahren einen Aspekt der Schmerzwahrnehmung misst, der in der Größenschätzung nicht abgebildet wird. Die zum Teil hohen Korrelationen der Werte mit selbsteingestellter und tonischer Schmerzschwelle zeigen, dass dieser Aspekt mit der Selbsteinstellung des Reizes bzw. mit dem Schmerzverhalten zu tun haben muss.

Betrachtet man die ganze Tabelle unter dem Aspekt klinischer und experimenteller Schmerzmaße, so zeigen die subjektiven Beurteilungen klinischer Schmerzen MSS und SR untereinander enge Zusammenhänge, ebenso wie die experimentellen Schmerzmaße überwiegend untereinander korreliert sind. Experimentelle und klinische Schmerzmaße erfassen also unterschiedliche Aspekte der Schmerzverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten. Überschneidungen gibt es vor allem in den “globalen” Schmerzmaßen, die mehrere Aspekte der Schmerzverarbeitung erfassen, wie vor allem im PPI oder in geringerem Maße auch in der Größenschätzung SR_{KLIN}.

Tabelle 43

Korrelationen von Größenschätzung und Herstellungsverfahren mit anderen Schmerzmaßen

	T1(HER _{KLIN1})	T2(HER _{KLIN1})	T1(HER _{KLIN2})	T2(HER _{KLIN2})	SR _{KLIN}
MSS _S	.179	.172	-.020	-.080	.573 * ¹
MSS _A	.115	.117	-.137	-.151	.692 ** ¹
MSS _E	.008	-.064	-.043	-.129	.394
MSS _M	.092	-.004	-.237	-.356	.484 ^{T1}
MSS _T	.112	.092	-.175	-.234	.635 ** ¹
MSS _{PPI}	-.039	-.143	-.410 ^{T1}	-.426 ^{T1}	.113
SS _{PHAS}	.233	.211	.197	.198	.356
SS _{SE}	.489 ** ¹	.537 ** ¹	.663 *** ¹	.626 ** ¹	.132
SS _{TON}	.276	.301	.640 ** ¹	.630 ** ¹	-.237

1) p für |r| = 0

Für die Beurteilung der Konsistenz der Einschätzungen klinischer und experimenteller Schmerzen wurde ein "Eckpfeiler" der Triangulation bereits begutachtet (s.o.). Herstellungsverfahren und Größenschätzung klinischer Schmerzen zeigen kaum einen Zusammenhang (Abb. 58). Das gleiche trifft leider für den Zusammenhang des Herstellungsverfahrens mit den Größenschätzungen experimenteller Schmerzen zu. Die Darstellung der individuellen Werte und Mediane lässt keine eindeutige Beziehung der Maße erkennen (Abb. 59 a). Dagegen lässt die Anwendung der Größenschätzung auf klinische und experimentelle Schmerzen einen gewissen Zusammenhang erkennen (Abb. 59 b). Patienten, die hohe Einschätzungen ihres klinischen Schmerzes vornehmen, neigen demnach auch zu hohen Einschätzungen experimenteller Schmerzen.

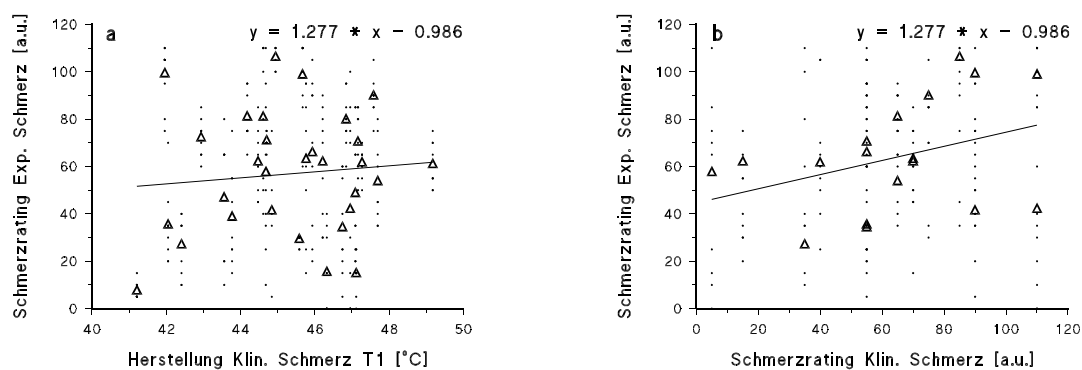


Abb. 59: a) Zusammenhang des Herstellungsverfahrens klinischer Schmerzen und der Größenschätzung experimenteller Schmerzreize (Individuelle Werte als Punkte und Mediane als Dreiecke)
b) Zusammenhang der Größenschätzung klinischer Schmerzen und der Größenschätzung experimenteller Schmerzreize (Individuelle Werte als Punkte und Mediane als Dreiecke)

Fasst man nun die drei Beziehungen der Triangulation in einer gemeinsamen Darstellung zusammen ("match"), dann liegt der "klinische Schmerzpunkt", der durch Herstellungsverfahren und klinischer Schmerzeinschätzung definiert ist, nahe der Reiz-Reaktionsfunktion experimenteller Schmerzen (Abb. 60). Jedoch zeigen die durch die Quartile verdeutlichten Varianzen, dass nur hinsichtlich der Größenschätzung eine gewisse Konsistenz der Schmerzurteile angenommen werden kann. Die große Variabilität des Herstellungsverfahrens erlaubt jedoch kein weitergehendes

Urteil, weil der Bezug experimenteller und klinischer Schmerzen mit diesem Verfahren nicht eindeutig hergestellt werden konnte. Bei den Darstellungen des Triangulationsverfahrens in der Literatur (vgl. 2.5.1.) sind Varianzen der einzelnen Parameter nicht eingezeichnet. Das vorliegende Beispiel zeigt jedoch, wie wichtig die Beurteilung der Variabilität der Werte ist. Ohne die Beurteilung der Einzelbeziehungen des “Dreiecks” und ohne Darstellung der Varianz hätte die Nähe des klinischen Schmerzpunkts zur Reiz-Reaktionsfunktion eine gute Konsistenz experimenteller und klinischer Schmerzurteile nahe gelegt.

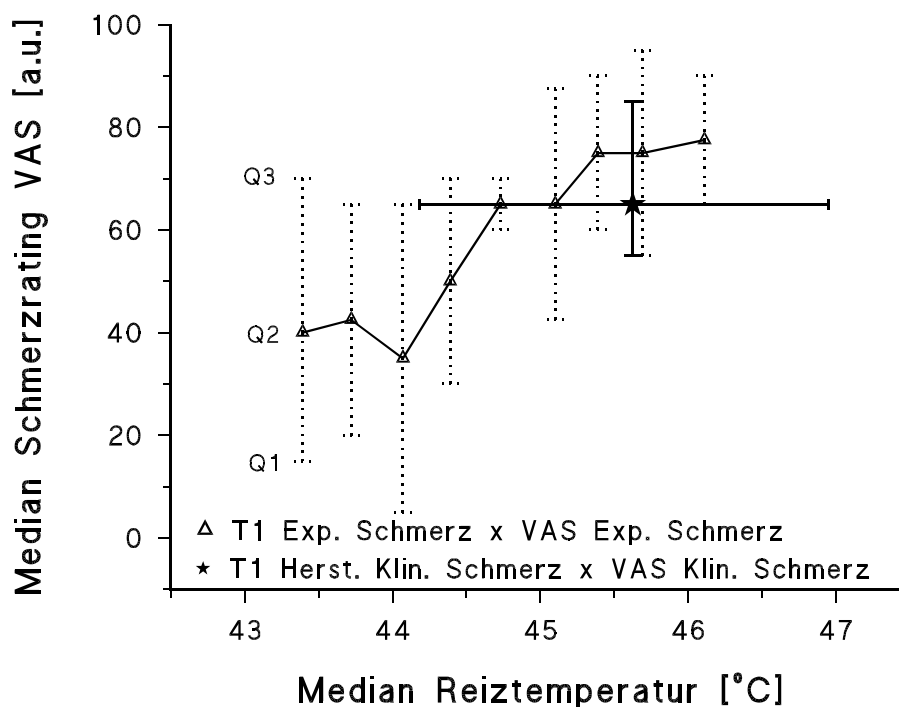


Abb. 60: Triangulation klinischer und experimenteller Schmerzen

8.4. Diskussion

Unterschiede der Schmerzverarbeitung von Schmerzpatienten und Gesunden

Das wichtigste Ergebnis der Studie ist der Nachweis erhöhter *Sensibilisierungsneigung* bei chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zu Gesunden, die bereits bei normalerweise nicht-schmerzhaften Reizen einsetzt und mit steigender Reiztemperatur zunimmt. Vor allem im Maß der subjektiven Empfindungsänderung ΔE ist dieser Effekt messbar. Während bei Gesunden die Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer Reize eher mit der physikalischen Reizdimension zusammenhängen, beeinflussen bei den Patienten die "objektive" Reizstärke und die subjektive Schmerzhaftigkeit der Reize gleichermaßen die Sensitivierungsparameter. Dies kann als Hinweis auf eine unterschiedliche Schmerzverarbeitung Gesunder und chronischer Schmerzpatienten verstanden werden. Die Reizbedingungen des experimentellen Schmerzmodells sind demnach geeignet, relevante Merkmale einer infolge Chronifizierung veränderten Schmerzwahrnehmung abzubilden. Darüber hinaus handelt es sich bei der Sensibilisierungsneigung um ein klinisch relevantes Merkmal, welches mit neurophysiologischen Chronifizierungsmodellen konform ist.

Die Analyse von Subgruppen der Schmerzpatienten zeigt, dass die erhöhte Sensibilisierungsneigung eine Eigenart bestimmter Schmerzpatienten ist, die durch lange Erkrankungsdauer und durch lange Medikamenteneinnahme näher gekennzeichnet sind. Damit ist ein direkter Zusammenhang zwischen relevanten Chronifizierungsmerkmalen und Sensibilisierung hergestellt. Weiterhin wird ein hoher Anteil der "Sensitivierer" in der Gruppe chronischer Wirbelsäulensyndrome gefunden. Möglicherweise findet eine schon an anderer Stelle berichtete erhöhte zentralnervöse und autonome Reaktionsbereitschaft bei chronischen Wirbelsäulensyndromen hier ihren Ausdruck im subjektiven Empfinden (FLOR ET AL. 1993). Denkbar wäre auch, dass durch das tonische Reizmodell vorzugsweise Schmerzcharakteristiken realisiert werden, die eher den häufigen Dauerschmerzen der Wirbelsäulensyndrome entsprechen, als den eher anfallsartigen, episodischen Schmerzen der Kopfschmerzsyndrome. Sensibilisierung bei Kopfschmerzpatienten wäre demnach eher durch repetitive, phasische Reize nachweisbar als durch tonische Reize. Zur Klärung der differentiellen Eigenschaften der Sensibilisierungsneigung sind jedoch weitere Studien mit einer verbesserten Gruppentrennung notwendig.

Neben der Sensibilisierungsneigung scheint auch die *tonische Schmerzschwelle* Gesunde und Patienten trennen zu können. Die Analyse der Daten zeigt jedoch, dass dieser Effekt in den meisten Fällen durch schwelennahe Sensibilisierung erklärbar ist. Die Patienten mit ausgeprägter Sensibilisierungsneigung zeigen diese Reaktion

bereits bei schwelennahen tonischen Reizen und produzieren damit erniedrigte tonische Schwellen. Tonische Schmerzschwellen besitzen demnach nur dann diskriminante Validität, wenn sie die Sensibilisierungsneigung im Verlauf tonischer Reize abbilden können. Darüber hinaus scheinen Schmerzpatienten generell einen Trend zu kleineren Schmerzschwellen aufzuweisen, der jedoch nicht signifikant ist.

Als weiterer psychophysikalischer Kennwert, der charakteristische Merkmale der Schmerzverarbeitung chronischer Patienten erfasst, könnte sich die *Empfindlichkeit gegenüber tonischen Reizen* erweisen. Die Steilheit der Reiz-Reaktionsfunktion tonischer Hitzereize ist bei Patienten geringer als bei Gesunden. Patienten haben demnach eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber solchen Reizen, die sich auch in der schlechteren Diskrimination unterschiedlicher Reizstufen ausdrückt. Dabei werden nicht-schmerzhaft Reize im Vergleich zu Gesunden auf der VAS höher eingeschätzt. Patienten berichten also eher Schmerz bei experimentellen Reizen und zeigen ein langsames Anwachsen subjektiver Schmerzhaftigkeit mit zunehmenden Reizstärken als Gesunde. Unerwartet und auffällig ist an diesem Befund, dass die reduzierte Empfindlichkeit der Patienten gegenüber tonischen Reizen nicht im Sinne von Sensibilisierung erklärbar ist, sondern eher auf Anpassungsprozesse im Sinne von Gewöhnung hinweist. Weiterhin scheint dieser Effekt nur im tonischen Reizmodell aufzutreten, da in phasischen Reizmodellen bei Patienten und Gesunden bisher keine unterschiedliche Steilheit der Reiz-Reaktionsfunktionen zu beobachten war (vgl. 2.5.1.).

Beziehung phasischer und tonischer Schmerzschwellen

Zu den Reizbedingungen im tonischen Schmerzmodell ist festzuhalten, dass Gesunde und Patienten tonische Reize schmerzhafter empfinden als phasische Reize. Tonische Reize nahe der Schmerzschwelle sind jedoch nicht wegen der tonischen Reizphase schmerzhafter als phasische Reize, da selbsteingestellte und tonische Schmerzschwelle meist identisch sind. Bei den Patienten, bei denen dies nicht zutrifft, kann die verringerte tonische Schwelle mit schwelennaher Sensibilisierung erklärt werden (s.o.). Bei den Gesunden und einem Teil der Schmerzpatienten liegt jedoch die eigentliche Ursache für Unterschiede der Schwellenmaße demnach nicht im Reizmodell, sondern bei prozeduralen Aspekten, wie der Abfrage des Empfindungspunktes oder dem Herstellungsmodus des Reizes.

Denkbar wären beispielsweise Reaktionszeitartefakte, die bei der phasischen Schwellenprozedur ein Überschießen des automatischen Temperaturanstiegs über den "eben schmerzhaften Empfindungspunkt" bewirken können und somit zu erhöhten Schwellenmessungen führen. Solche Artefakte sind in der Tat für Schmerzschwellenmessungen bei Grenzverfahren beschrieben worden (YARNITSKY & OCHOA, 1990). Demnach würde beim Grenzverfahren der phasischen Schwellenbe-

stimmung durch den automatischen Reizanstieg mit fester Temperaturänderungsrate (TÄR) der schmerzhaft empfundene Punkt um den Wert der Reaktionszeit $RT \cdot TÄR$ überschritten werden. Individuelle Unterschiede in der Reaktionszeit könnten dann möglicherweise die erhöhte Varianz der phasischen Schwellen erklären. Betrachtet man die tonische Schwelle als den "korrekten" schmerzhaften Empfindungspunkt, so könnte nach dieser Interpretation die phasische Schwelle um etwa $0.2-0.5 \text{ s} \cdot 0.7^\circ\text{C/s} = 0.14-0.35^\circ\text{C}$ erhöht sein. Die tatsächlichen Abweichungen sind jedoch nach den Regressionsgeraden im Bereich von $1-2^\circ\text{C}$. Diese Erklärung erscheint also nicht vollständig plausibel. Jedoch ist es möglich, dass die Einstellung der Schmerzschwelle beim tonischen Schwellenverfahren mittels Selbsteinstellung besser auf den "korrekten" Empfindungspunkt durchgeführt werden kann, da der Proband hier die Möglichkeit zur Korrektur des Temperaturwertes hat.

Weiterhin sind psychologische Faktoren, die Unterschiede zwischen den beiden Schwellenmaßen bewirken könnten, nicht auszuschließen. Es erscheint denkbar, dass die Probanden bei der tonischen Schwellenprozedur die lange Reizphase als aversiv antizipieren und deshalb eher "vorsichtig" bei der Schwellenjustierung sind, damit die tonische Reizung eher erträglich wird. Bei der Prozedur mit phasischen Reizen weiß der Proband dagegen, dass mit Betätigung der Antworttaste der Reiz beendet ist; es erscheint also viel weniger gefährlich, einmal einen hohen Reiz zuzulassen.

In beiden Untersuchungsgruppen wurde mit dem tonischen Schwellenmaß ein stabiler Kennwert der Schmerzschwelle operationalisiert, der eine geringere Variabilität besitzt als die phasische Schwelle und wahrscheinlich infolge prozeduraler Effekte, nicht infolge des Reizmodells, kleiner ist als phasische Schwellen. Auch die tonische Schwelle hat mit Sicherheit ihre spezifischen Anfälligkeiten für prozedurale oder psychologische Verzerrungen, die bei der Anwendung berücksichtigt werden müssen. Die Information phasischer und tonischer Schwellenmaße scheint jedoch nicht wesentlich unterschiedlich zu sein, sofern keine Sensibilisierungsneigung vorliegt (s.o.).

Beziehungen der Kennwerte experimenteller und klinischer Schmerzen

Experimentelle Schmerzmaße und subjektive Einschätzungen klinischer Schmerzen messen offenbar getrennte Aspekte der Schmerzverarbeitung, die sich in wenigen Ausnahmen "globaler" Schmerzmaße überschneiden. Für die experimentellen Schmerzschwellen ist dieses Ergebnis durchaus plausibel, da Schwellen Kennwerte am unteren Ende des relevanten Bereichs der Schmerzwahrnehmung liegen und nur bei vorhandener Sensibilisierungsneigung und tonischen Reizmodellen klinisch relevant sind (s.o.). Beim Herstellungsverfahren klinischer Schmerzen wurden zwar Reize relevanter Intensität mit hoher Zuverlässigkeit eingestellt, jedoch ist der Zu-

sammenhang mit klinischem Schmerz nur im zweiten Messdurchgang mit dem "Globalmaß" PPI vorhanden. Die relativ zuverlässige Reproduktion der Werte weist darauf hin, dass hier wahrscheinlich eine Toleranzschwelle gemessen wurde. Eine zukünftige Verbesserung des Herstellungsverfahrens könnte ein Grenzverfahren verwenden, bei dem der Vergleichsreiz automatisch ansteigt und beim korrekten Empfindungspunkt abgebrochen wird.

Zur Frage der Konsistenz von Beurteilungen experimenteller und klinischer Schmerzen können nun leider nur eingeschränkte Aussagen gemacht werden, da ein wichtiger "Eckpunkt" des Triangulationsverfahrens fehlt. Die Inkonsistenz im Rahmen des Modells wird vorwiegend durch die große Variabilität des Herstellungsverfahrens bedingt. Hinzu kommt, dass experimentellen Hitzereize von Patienten schlechter eingeschätzt werden als von Gesunden. Der Zusammenhang der Größenschätzung mit der Reizintensität ist bei Patienten geringer, die Reiz-Reaktionsfunktion tonischer Hitzereize verläuft flacher und dadurch ist die Diskrimination unterschiedlicher Reizstärken schlechter. Die Einschätzung klinischer Schmerzen mit der absoluten Größenschätzung (VAS) scheint dagegen keine größere Varianz zu besitzen, als die Einschätzung experimenteller Reize mit der VAS. Es scheint empfehlenswert, das Problem der Konsistenz der Beurteilungen experimenteller und klinischer Schmerzen nochmals mit verbessertem Herstellungsverfahren und mit einer präzisen Subgruppendefinition zu bearbeiten. Insbesondere sollte man Schmerzpatienten mit Sensibilisierungsneigung getrennt betrachten, weil in dieser Gruppe die Verzerrungen bei der Größenschätzung experimenteller Reize wahrscheinlich groß sind. Ebenso scheint es lohnenswert, das Triangulationsverfahren methodisch so auszuarbeiten, dass die Variabilität der Modellparameter berücksichtigt wird und wohldefinierte Kennwerte der Konsistenz aus dem Modell ableitbar sind.

9. Teilstudie IV: Anpassungsprozesse an wiederholte und anhaltende Hitzereize bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten

9.1. Fragestellung

Die Anpassungsprozesse der Schmerzverarbeitung im Rahmen der Sensitivierungsprozedur vermitteln möglicherweise den Einfluss eines relativ spezifischen Sensibilisierungsprozesses, der zeitlich im Bereich von Sekunden bis Minuten liegt. Die Frage ist nun, ob sich diese Sensibilisierung in der Zeit fortsetzt oder durch weitere Sensibilisierungsmechanismen mit unterschiedlicher zeitlicher Charakteristik abgelöst oder überlagert wird. Zur Klärung dieser Frage wird in Teilstudie IV eine prozedurale Anpassung des Schmerzmodells zur Untersuchung langfristiger Wahrnehmungsveränderungen bei wiederholten und anhaltenden tonischen Reizen im Stundenbereich vorgenommen. Bei den Sensitivierungsprozeduren der Teilstudien I-III liegt die gesamte Reizdauer bei etwa 12 Minuten je Untersuchungsdurchgang, wovon schätzungsweise ein Drittel dieser Zeit bei eindeutig schmerzhaften Temperaturen gereizt wird. In Teilstudie IV wird die Dauer der Stimulation auf etwa 45 Minuten ausgedehnt, wovon je nach Intensitätsbedingung (schmerzhaft/nicht-schmerzhaft) bis zu 30 Minuten im schmerzhaften Bereich gereizt wird. Die Kennwerte der Anpassungsprozesse an diese lang andauernden experimentellen Schmerzreize werden analog der Sensitivierungsprozedur als Verhaltensmaß ΔT und als Maß der subjektiven Empfindungsänderung ΔE operationalisiert. Die Abfrage beider Parameter wurde modifiziert, um den Einfluss von Erinnerungseffekten durch die Methodik des "Merkintervals" in der alten Prozedur zukünftig zu vermeiden.

Zunächst muss deshalb geprüft werden, ob die Voraussetzungen und Messergebnisse der alten Sensitivierungsprozedur P2 unter diesen neuen Bedingungen erhalten bleiben. Demnach müsste bei Gesunden bei nicht-schmerzhaften Reizen überwiegend Gewöhnung und bei schmerzhaften Reizen subjektive Sensitivierung auftreten. Darüber hinaus könnten die Einflüsse bestimmter Sensibilisierungsmechanismen mit einem anderen Zeitfenster als die subjektive Sensitivierung zunehmend an Einfluss gewinnen. Denkbar wären Effekte von Suppression und nachfolgender Hyperalgesie, die wegen ihrer spezifischen Zeitcharakteristik bisher keinen oder nur geringen Einfluss im tonischen Reizmodell haben konnten (vgl. 2.5.3.). Weiterhin könnten Effekte einer generalisierten Sensibilisierung, die mehrere solcher Teilprozesse einschließt, sichtbar werden.

Eine weitere empirische Frage ist, ob die beiden hier verfolgten prozeduralen Ansätze vergleichbare Ergebnisse bei der Untersuchung Gesunder und Schmerzpatienten liefern und ob der konsequente Ausbau des tonischen Reizmodells eine verbesserte Charakterisierung der chronifizierten Schmerzwahrnehmung leisten kann.

Hierzu muss geklärt werden, ob die Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten in der alten Sensitivierungsprozedur bei dem veränderten prozeduralen Ablauf replizierbar sind und ob charakteristische Unterschiede in der Langzeitanpassung an prolongierte Schmerzreize bei Gesunden und Schmerzpatienten gefunden werden. Die Darstellung der Ergebnisse beschränkt sich im wesentlichen auf diese Aspekte. Details zu den Schwellenmessungen oder zu weiteren prozeduralen Aspekten werden nur noch dann ausführlich dargestellt, wenn sie im Sinne der Fragestellung relevant sind.

9.2. Methodik

9.2.1. Allgemeine Methodik

Es werden Gesunde und chronische Schmerzpatienten einer Schmerzzambulanz untersucht (vgl. 5.1.). Die obligatorischen Basisprozeduren für Warm-, Kalt- und Schmerzsensibilität werden durchgeführt sowie die modifizierte Sensitivierungsprozedur OP1 (vgl. 9.2.3.). Neben den prozeduralen Änderungen wurde als wichtige methodische Neuerung ein Computer-„Trackball“ zur Steuerung von Temperatur und Bildschirmskalen eingeführt (vgl. 5.2.).

9.2.2. Versuchsplanung und abhängige Variablen

Chronische Schmerzpatienten werden mit Gesunden verglichen hinsichtlich der Kennwerte von Langzeitveränderungen der Schmerzwahrnehmung (Tab. 44). In beiden Gruppen wurde zu getrennten Untersuchungsterminen eine deutlich schmerzhafteste Reizintensität S_{I+} , die 1°C oberhalb der Schmerzschwelle lag sowie eine nicht schmerzhafteste Reizintensität S_{I-} , welche 1°C unterhalb der Schmerzschwelle lag, angewendet. In der Gruppe Gesunder wurde zu einem dritten Termin noch eine Intensität nahe der Schmerzschwelle (S_{I0}) untersucht. Um die Belastung für die Patienten möglichst gering zu halten, wurden in dieser Gruppe nur halb so viele experimentelle Reize appliziert wie bei den Gesunden. Untersuchungsablauf und Prozedur unterschieden sich bei den einzelnen Messterminen ansonsten nur durch die Reizintensität. Der Reizort ist immer der Thenar der dominanten Hand.

Tabelle 44*Mehrfaktorielles Design von Teilstudie IV (N=28)*

Gesunde			Patienten	
t1	t2	t3	t1	t2
$S_{I+}=SS+1^{\circ}\text{C}$	$S_{I0}=SS^{\circ}\text{C}$	$S_{I-}=SS-1^{\circ}\text{C}$	$S_{I+}=SS+1^{\circ}\text{C}$	$S_{I-}=SS-1^{\circ}\text{C}$
Run 1-12	Run 1-12	Run 1-12	Run 1-6	Run 1-6
Reiz 1-5	Reiz 1-5	Reiz 1-5	Reiz 1-5	Reiz 1-5
S1 N=12			S2 N=16	

Abhängige Variablen: In der Prozedur OP1 werden mit veränderter Messmethodik Kennwerte der Wahrnehmungsveränderung im Verlauf tonischer Reize erhoben. Ebenso wie in der Prozedur P2 werden ein Verhaltensmaß ΔT und ein Maß der subjektiven Empfindungsänderung ΔE realisiert (vgl. 9.2.3.). Jeweils nach einer Gruppe von 5 Reizen ("RUN") wird eine Messung der Schmerzhaftigkeit der Reize auf einer visuellen Analogskala vorgenommen (SR_{EXP}).

9.2.3. Prozedur zur Langzeitsensitivierung OP1

Im ersten Untersuchungsabschnitt der Sensitivierungsprozedur OP1 wird der Proband in zwei Übungsprozeduren mit den im weiteren Verlauf verwendeten Bildschirmskalen von SR_{EXP} und ΔE vertraut gemacht (vgl. 5.2.). Die Ausgangstemperatur der Thermode war immer 37°C und die Temperaturänderungsrate der Reize war 0.7°C/s .

Kalibrierung der ΔE -Reaktion: Die Skala zur Einschätzung relativer Empfindungsänderungen ΔE wird im Verlauf eines selbsteingestellten, 'gerade schmerzhaften Reizes' individuell "verankert". Der Proband stellt mit dem Trackball die subjektive Schmerzschwelle an der Thermode ein und bestätigt die korrekte Reiztemperatur mit einem Tastendruck. Die grafische Ratingskala für ΔE wird daraufhin am Bildschirm dargeboten und der Proband wird aufgefordert, Skala und Temperaturempfindung am Reizort zu beobachten. Ausgehend von der eingestellten Temperatur erhöht der Steuerrechner automatisch die Reiztemperatur um 1°C , wobei diese Temperaturänderung gleichzeitig auf der grafischen Ratingskala angezeigt wird.

Der Proband erhält also ein kontinuierliches, visuelles Feedback über den Reizverlauf. Nach der Erhöhung der Temperatur um 1°C wird die Temperatur mit gleich bleibender Änderungsrate und fortlaufendem Feedback wieder auf die Schmerzschwelle zurückgefahren, von dort aus auf eine Temperatur 1°C unterhalb der Schwelle und schließlich wieder zurück zum Schwellenwert. Nach einer kurzen Pause wird die Selbsteinstellung mit den folgenden automatischen Temperaturänderungen nochmals wiederholt.

Diese Prozedur soll dem Probanden die Umsetzung einer physikalisch vorhandenen Temperaturvariation in Skaleneinheiten erleichtern und zum Gebrauch des ganzen Skalenbereichs anregen. Der Temperaturwert SS_{SE} der Selbsteinstellung der Schmerzschwelle im zweiten Durchgang der Übung wird ähnlich wie bei der Sensitivierungsprozedur P2 als Bezugsreiz für die Anordnung von Intensitätsstufen verwendet. Die Abstände zur Schmerzschwelle werden auch hier in Intervallen von 0.33°C realisiert, jedoch werden bei der Hauptprozedur in getrennten Sitzungen nur drei Reizstufen verwendet.

Kalibrierung der visuellen Analogskala: Nach der Vorführung der ΔE -Skala erfolgt eine Verankerung definierter Empfindungspunkte als Temperaturwerte auf einer visuellen Analogskala (SR_{EXP}). Hierzu stellt der Proband in drei aufeinander folgenden Durchgängen die Schwellen für Hitzeempfindung, Schmerzempfindung sowie Schmerztoleranz an der Thermode ein. Jede Einstellung wird mit einer Antworttaste bestätigt, daraufhin wird die visuelle Analogskala mit dem selbsteingestellten Temperaturwert, der dem jeweiligen Empfindungspunkt entspricht, auf dem Probanden-Bildschirm angezeigt. Die drei resultierenden Temperaturanzeigen an der VAS werden im weiteren Verlauf, bei der Benutzung der Skala zur Einschätzung aktueller Schmerzempfindungen, als individuell verankerte Empfindungspunkte angezeigt.

Prozedur OP1 (Abb. 61): Nach dem Übungsteil folgt die Sensitivierungsprozedur OP1, bei der eine in Beziehung zur selbsteingestellten Schmerzschwelle definierte Reizintensität pro Sitzung appliziert wird. Je nach Untersuchungsbedingung kann dies ein schwelennaher Reiz ($SS_{SE\pm 0^{\circ}\text{C}}$), ein eindeutig schmerzhafter Reiz ($SS_{SE+1^{\circ}\text{C}}$) oder ein eindeutig nicht-schmerzhafter Reiz sein ($SS_{SE-1^{\circ}\text{C}}$). Die Reiztemperatur $T1$ wird automatisch auf die vorgewählte Intensität eingestellt und ein Signalton kündigt nach erfolgtem Anstieg eine *Regelphase* an, in der der Proband während 25 sec. aufgefordert ist, die Temperatur mit Hilfe des Trackballs konstant zu halten. Ein Rollbalken auf dem Probandenbildschirm zeigt die verbleibende Zeit in diesem Intervall an. Nimmt der Proband im Verlauf dieser Phase eine Temperaturänderung wahr, wird er entsprechend der Aufgabe versuchen, diese mit einer Re-

gelbewegung auszugleichen. Empfindungsänderungen im Verlauf des tonischen Reizes werden deshalb in der Regelbewegung abgebildet. Als Maß der Empfindungsänderung wird die Differenz ΔT zwischen der erreichten Endtemperatur T_2 und der anfänglichen Reiztemperatur T_1 vom Steuerrechner registriert.

Nach der Regelphase kündigt ein weiteres Signal eine *Beobachtungsphase* an, in der der Proband die Temperaturempfindung nur beobachten soll. Falls der Proband in der Regelphase eine Temperaturdifferenz ΔT produziert hatte, erfolgt nach einer Pause von 2 sec. eine automatisch gesteuerte Rückregelung der Temperatur um diesen Betrag, so dass die ursprüngliche Reiztemperatur T_1 wieder an der Thermode ansteht. Der Proband ist aufgefordert, in der Beobachtungsphase diese Temperaturänderung zu entdecken und auf der bekannten grafischen Ratingskala zu schätzen, wobei er über die Beziehung dieser relativ schnellen Änderung zu seiner vorausgehenden Regelbewegung nicht orientiert ist. Die Einschätzung der Temperaturänderung wird als subjektives Empfindungsäquivalent der ΔT -Reaktion betrachtet und deshalb wie in der Sensitivierungsprozedur mit ΔE bezeichnet. Nach erfolgter Einschätzung schließt der nächste Reiz ohne Pause mit der Regelphase an. In dieser Weise werden insgesamt 5 Reize in Serie appliziert, was als *experimenteller "run"* bezeichnet wird.

Nach Ende eines "runs" soll der Proband die Schmerzhaftigkeit der aktuellen Reiztemperatur auf seiner individuell kalibrierten VAS einschätzen. Nach dieser Einschätzung folgt eine Pause, in der die Temperatur auf den Ausgangswert zurückgeht. Nach einer kurzen Pause von maximal einer Minute folgt der nächste "run", der selbst etwa 4 Minuten dauert. Gesunde absolvierten in einer experimentellen Sitzung zwölf "runs", die insgesamt etwa eine Stunde dauerten. Bei den Schmerzpatienten wurde die Untersuchung auf 6 "runs" und somit etwa auf 30 Minuten verkürzt.

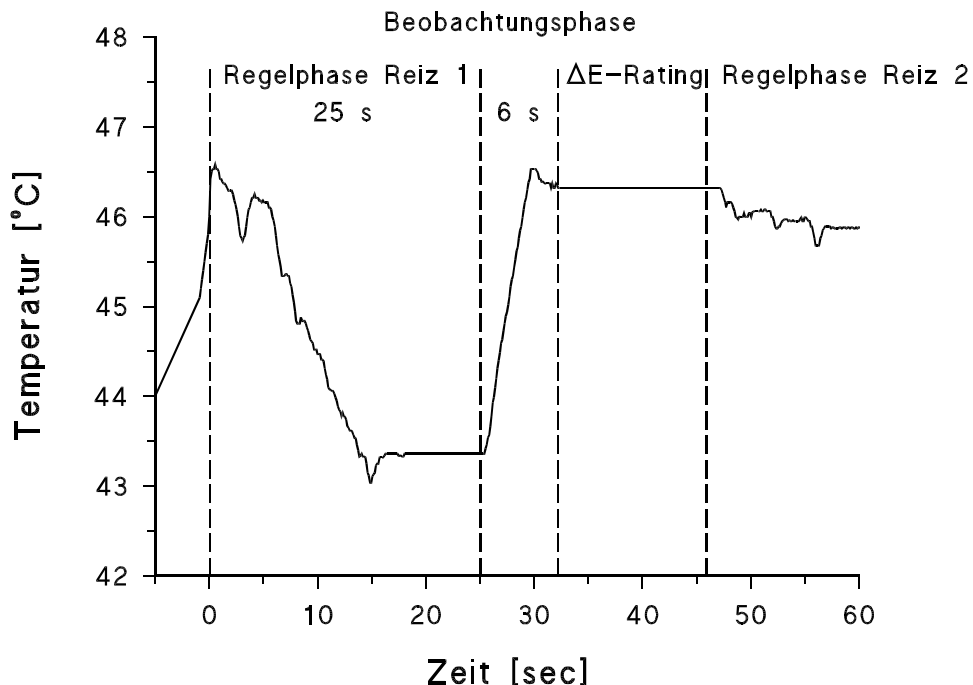


Abb. 61: Prozedur OP1 zur Langzeitsensitivierung mit tonischen Reizen

9.3. Ergebnisse

Die Maße von Warm- und Kaltsensibilität sowie der phasischen Schmerzschwellen waren bei Gesunden und Patienten im Normalbereich, Ausschlüsse wegen veränderter Sensibilität waren deshalb nicht erforderlich (vgl. 5.1.).

Wahrnehmungsveränderungen bei tonischer Reizung: Die Darstellung der Ergebnisse beschränkt sich auf die ersten 30 Reize, die in beiden Gruppen gemessen wurden, sowie auf die Reizintensitäten oberhalb und unterhalb der Schmerzschwelle. Der schwelennahe Reiz bei den Gesunden, bzw. die Reize 30-60 bei den Gesunden konnten keine wesentliche Information zum Ergebnis hinzufügen.

Die Mittelwerte von ΔT und ΔE über den in 6 Runs angeordneten 30 tonischen Reizen zeigen, dass sowohl Gewöhnung als auch Sensitivierung im Verlauf des Experiments aufgetreten ist. Bei beiden Variablen und bei beiden Untersuchungsgruppen scheint bei der schmerzhaften Reizstufe ($SS+1^{\circ}C$) im Mittel eher subjektive Sensi-

tivierung aufzutreten und bei der nicht-schmerzhaften Reizstufe (SS-1°C) eher Gewöhnung oder eine gegenüber dem schmerzhaften Reiz verminderte Sensibilisierung (Abb. 62 a-d).

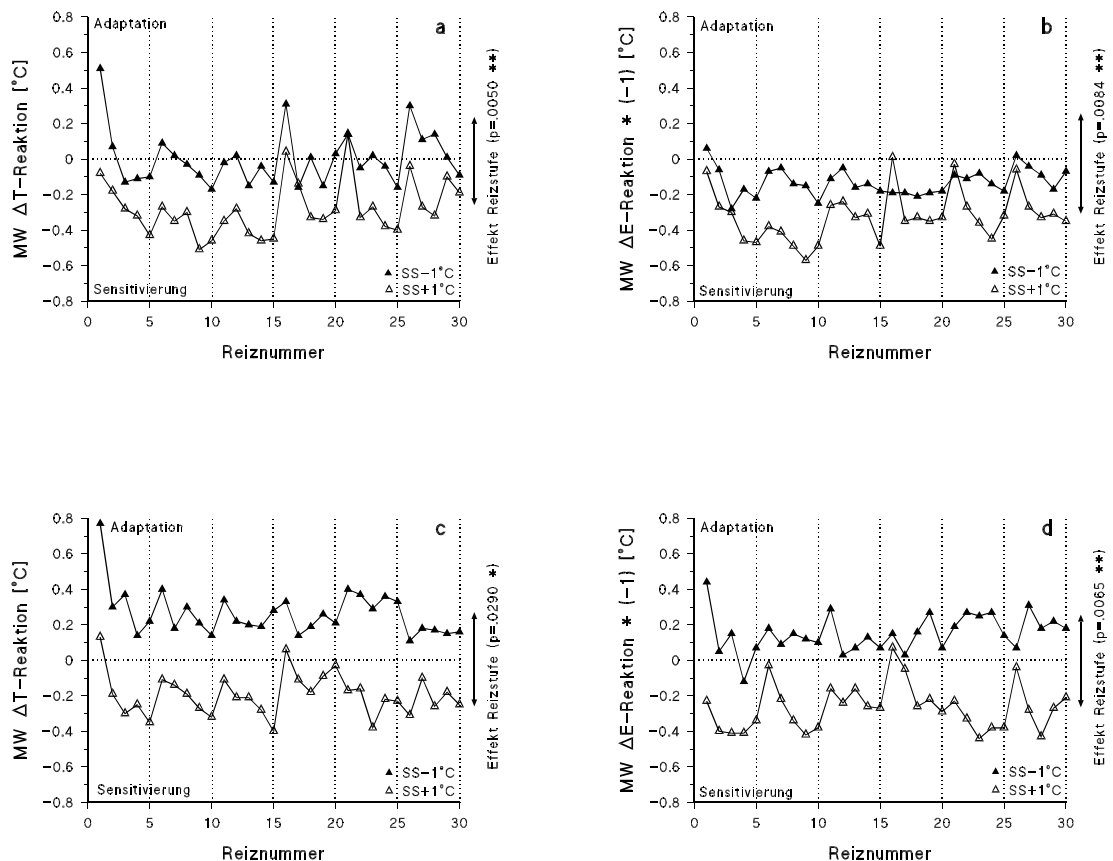


Abb. 62: a) Mittlere ΔT -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Gesunden (N=12)
 b) Mittlere ΔE -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Gesunden (N=12)
 c) Mittlere ΔT -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Patienten (N=16)
 d) Mittlere ΔE -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Patienten (N=16)

Dies wäre in Einklang mit der bisher gefundenen Systematik der Wahrnehmungsveränderungen bei tonischen Hitzereizen. Der Effekt der Reizintensität auf ΔT und ΔE ist im Gesamtdesign als auch innerhalb der Untersuchungsgruppen im-

mer signifikant (Tab. 45; Tab. 46). Allerdings ist in der Darstellung auffällig, dass Gesunde bei nicht-schmerzhaften Reizen scheinbar zur Sensibilisierung neigen, eine Beobachtung, die mit den bisherigen Ergebnissen nicht zu vereinen ist.

Gruppenunterschiede: Die Auswertung des Messwiederholungsdesigns (MANOVA) ergibt keine signifikanten Gruppenunterschiede für ΔT und ΔE (Tab. 45; Tab. 46). Reizintensität und die Wiederholungsfaktoren RUN und REIZ haben demnach keine differentiellen Effekte in den Untersuchungsgruppen. Lediglich in der Gruppe Gesunder scheint konsistent sowohl bei ΔT als auch bei ΔE für den nicht-schmerzhaften Reiz eine verstärkte Sensibilisierungsneigung gegenüber der Patientengruppe aufzutreten. Bei ΔE wird dieser Effekt als Interaktion Reizstufe x Gruppe signifikant (Tab. 46). Die Patienten zeigen bei der nicht-schmerzhaften Intensität im Mittel eher Gewöhnung im Verlauf der tonischen Reize. Beim schmerzhaften Reiz tritt wiederum in beiden Gruppen gleichermaßen Sensitivierung auf; Gruppenunterschiede sind nicht erkennbar. Diese Befunde widersprechen der in Teilstudie III belegten Annahme einer verstärkten Sensibilisierungsneigung bei chronischen Schmerzpatienten in mehreren Aspekten:

- a) In der Gruppe Gesunder fehlt die bisher bekannte ausgeprägte Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen sowie die geringe bis nicht vorhandene Sensitivierungsneigung bei schmerzhaften Reizen (Teilstudien I-II).
- b) In der Patientengruppe fehlt die bekannte verminderte Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen sowie die bekannte verstärkte Sensibilisierungsneigung bei schmerzhaften Reizen (Teilstudie III).

Langfristige Anpassungsprozesse an tonische Reize: Um die langfristigen Wahrnehmungsveränderungen über die experimentellen Runs hinweg zu verdeutlichen, werden die 5 Reize jedes Runs gemittelt (Abb. 63 a-d). Für die Gesunden scheint bei beiden Reizintensitäten über die ersten drei Runs hinweg ein Trend zur Sensibilisierung erkennbar, der sich dann schließlich bei den nächsten drei Runs wieder in Richtung Adaptation umkehrt. Der Effekt scheint beim schmerzhaften Reiz etwas ausgeprägter als bei der nicht-schmerzhaften Intensität (Abb. 63 a). Ein signifikanter Effekt des Run wird jedoch nur bei der ΔT -Reaktion gemessen (Tab. 45). Die Patientengruppe zeigt dagegen weder bei ΔT noch bei ΔE eindeutige Trends der Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf der Messung. Der Faktor RUN ist innerhalb der Gruppe bei beiden Variablen nicht signifikant (Tab. 45; Tab. 46). Gesunde zeigen also im Gegensatz zu chronischen Schmerzpatienten langfristige Variationen der ΔT -Reaktionen bei tonischen Reizen, die im Sinne von Anpassungsprozessen der Schmerzwahrnehmung an lang anhaltende Schmerzreize interpretiert werden

könnten.

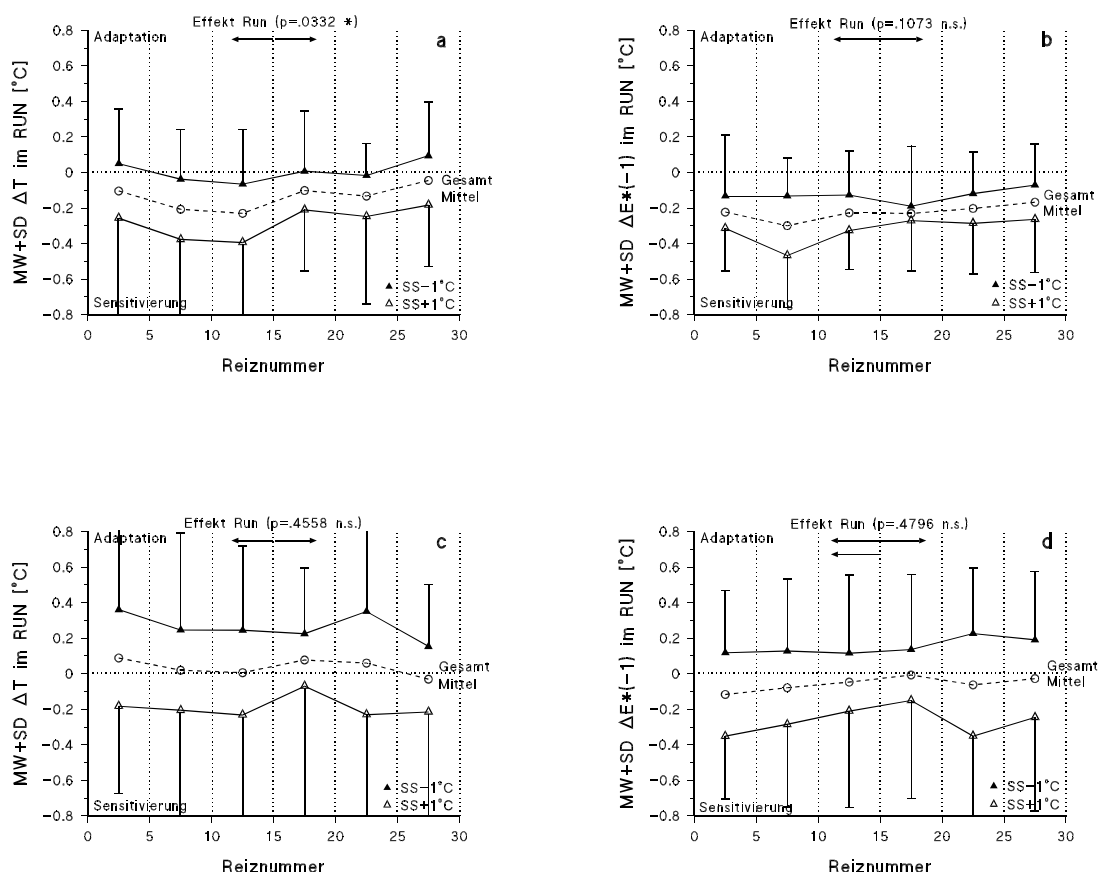


Abb. 63: a) Mittlere ΔT -Reaktionen je "run" bei Gesunden (N=12)
 b) Mittlere ΔE -Reaktionen je "run" bei Gesunden (N=12)
 c) Mittlere ΔT -Reaktionen je "run" bei Patienten (N=16)
 d) Mittlere ΔE -Reaktionen je "run" bei Patienten (N=16)

Kurzfristige Anpassungsprozesse an tonische Reize: Die Darstellung der mittleren ΔT - und ΔE -Reaktionen über den einzelnen Reizen verdeutlicht, dass innerhalb eines Runs eine relativ kurzfristige Veränderung der Schmerzwahrnehmung stattfindet, deren Verlauf scheinbar über alle Runs hinweg weitgehend gleich aussieht (Abb. 64 a-d). Die fünf aufeinander folgenden tonischen Reize im Run zeigen einen Trend zur Sensitivierung, der bei den ersten beiden Reizen des Runs am deutlichsten wird und dann bei den letzten Reizen abflacht. In der Gesamtauswertung hat der Faktor REIZ sowohl bei ΔT als auch bei ΔE signifikante Effekte (Tab. 45; Tab. 46). Die Trendanalyse mit orthogonalen Polynomen zeigt, dass diesen Effekten bei bei-

den abhängigen Variablen im wesentlichen ein linearer Trend zugrunde liegt (Tab. 46), der allerdings keine Interaktionen mit dem Gruppenfaktor zeigt (Tab. 45; Tab. 46). Die separate Betrachtung des Effekts innerhalb der Gruppen zeigt jedoch, dass dieser Trend im wesentlichen bei den Gesunden messbar ist. In der Patientengruppe werden zwar ähnliche Verläufe innerhalb des Runs beobachtet, jedoch wird der Effekt der Reizabfolge weder bei ΔT noch bei ΔE signifikant. Die über alle Runs gemittelten Werte für Reiz 1-5 sowie der 'Grand Mean' verdeutlichen diesen Effekt (Abb. 64 c,d). Die signifikanten Kontraste des jeweiligen Reizes mit dem ersten Reiz sind in der Darstellung mit einem Stern markiert (Abb. 64 a-d). Die Auswertung der Kontraste zur Trendanalyse bestätigt darüber hinaus, dass der Effekt am besten als linearer Trend beschrieben werden kann (Tab. 45; Tab. 46). Bei anhaltenden tonischen Hitzereizen, die ohne Pause aufeinander folgen, sind also kurzfristige Anpassungsprozesse der Schmerzwahrnehmung im Sinne zunehmender Sensibilisierung beobachtbar, die bei Gesunden ausgeprägter sind als bei chronischen Schmerzpatienten. Der gemeinsame Nenner der Befunde zu kurz- und langfristigen Anpassungsprozessen der Schmerzwahrnehmung ist also, dass chronische Schmerzpatienten in geringerem Maße solche Anpassungsprozesse zeigen als Gesunde.

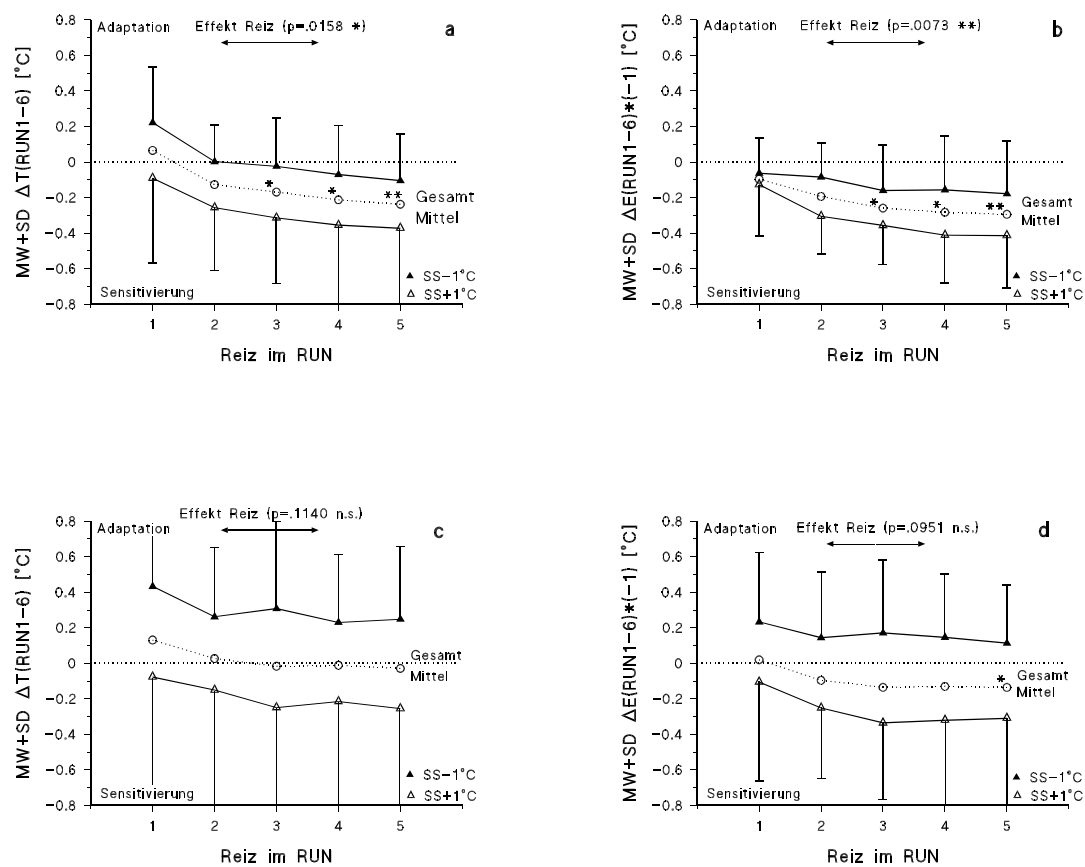


Abb. 64: a) Mittlere ΔT -Reaktionen je Reiz innerhalb des “run” bei Gesunden (N=12)
 b) Mittlere ΔE -Reaktionen je Reiz innerhalb des “run” bei Gesunden (N=12)
 c) Mittlere ΔT -Reaktionen je Reiz innerhalb des “run” bei Patienten (N=16)
 d) Mittlere ΔE -Reaktionen je Reiz innerhalb des “run” bei Patienten (N=16)

Tabelle 45*Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse (MANOVA): ΔT -Reaktion*

Varianzquellen	df	F	p	G.G.-ϵ^1
Faktor GRUPPE	1	0.37	.550 n.s.	
Innerhalb-Faktoren				
Reizstufe S_I (SS+1°C/SS-1°C)	1	12.23	.002 **	
Reizstufe S_I x GRUPPE	1	1.07	.313 n.s.	
Experimenteller RUN (1-6)	5	1.77	.170 n.s.	.523
REIZ im Run (1-5)	4	7.90	.003 **	.401
Polynome Kontraste REIZ				
linear	1	14.15	.001 **	
quadratisch	1	3.46	.077 n.s.	
kubisch	1	2.60	.122 n.s.	
Kontraste in Gruppe GESUNDE				
Reizstufe S_I (SS+1°C/SS-1°C)	1	12.86	.005 **	
Experimenteller RUN (1-6)	5	3.30	.033 *	.607
REIZ im Run (1-5)	4	5.48	.016 *	.453
Polynome Kontraste REIZ				
linear	1	11.57	.007 **	
quadratisch	1	2.01	.187 n.s.	
kubisch	1	1.47	.254 n.s.	
Kontraste in Gruppe PATIENTEN				
Reizstufe S_I (SS+1°C/SS-1°C)	1	6.30	.029 *	
Experimenteller RUN (1-6)	5	0.83	.456 n.s.	.439
REIZ im Run (1-5)	4	2.68	.114 n.s.	.347
Polynome Kontraste REIZ				
linear	1	4.18	.066 n.s.	
quadratisch	1	1.42	.259 n.s.	
kubisch	1	1.15	.307 n.s.	

1 Greenhouse-Geisser Epsilon für adjustiertes p

Tabelle 46*Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse (MANOVA): ΔE -Reaktion*

Varianzquellen	df	F	p	G.G.-ϵ^1
Faktor GRUPPE	1	0.63	.440 n.s.	
Innerhalb-Faktoren				
Reizstufe S_I (SS+1°C/SS-1°C)	1	22.93	.0002 ***	
Reizstufe S_I x GRUPPE	1	5.47	.032 *	
Experimenteller RUN (1-6)	5	2.12	.106 n.s.	.623
REIZ im Run (1-5)	4	8.06	.0008 ***	.560
Polynome Kontraste REIZ				
linear	1	18.76	.0005 ***	
quadratisch	1	2.93	.105 n.s.	
kubisch	1	0.47	.503 n.s.	
Kontraste in Gruppe GESUNDE				
Reizstufe S_I (SS+1°C/SS-1°C)	1	11.29	.008 **	
Experimenteller RUN (1-6)	5	2.13	.107 n.s.	.710
REIZ im Run (1-5)	4	6.51	.0005 **	.504
Polynome Kontraste REIZ				
linear	1	13.67	.005 **	
quadratisch	1	2.28	.165 n.s.	
kubisch	1	0.12	.735 n.s.	
Kontraste in Gruppe PATIENTEN				
Reizstufe S_I (SS+1°C/SS-1°C)	1	13.34	.007 **	
Experimenteller RUN (1-6)	5	0.80	.480 n.s.	.462
REIZ im Run (1-5)	4	2.74	.095 n.s.	.498
Polynome Kontraste REIZ				
linear	1	6.52	.034 *	
quadratisch	1	0.88	.376 n.s.	
kubisch	1	0.71	.423 n.s.	

1 Greenhouse-Geisser Epsilon für adjustiertes p

9.4. Diskussion

Die Ergebnisse der neuen Prozedur OP1 erscheinen im Vergleich zu den bisherigen Befunden zur Sensibilisierungsneigung überraschend. Sensibilisierung bei schmerzhaften Reizen tritt bei Gesunden und Patienten gleichermaßen auf, während Gesunde sich von Patienten durch fehlende Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen unterscheiden. Das ist fast eine genaue Umkehr des Ergebnisses aus Teilstudie III. Wie kann dieser Befund erklärt werden ?

a) Prozedurale Unterschiede: Prozedur OP1 führte im Vergleich zur Prozedur P2 eine Reihe prozeduraler Änderungen ein. Die wichtigste Modifikation dürfte die veränderte Abfrage von ΔT und ΔE sein. Es ist nicht sicher, ob die beiden Kennwerte noch dasselbe messen wie in der Prozedur P2. Kritisch dürfte sich vor allem die kontinuierliche Veränderung der Reiztemperatur in der "Regelphase" auswirken. Wenn subjektive Sensitivierung in OP1 temperaturabhängig auftritt, wird der Proband bei korrekter Durchführung der Regelaufgabe die Reiztemperatur reduzieren. Damit verschwindet möglicherweise die Ursache der Sensibilisierung, was in Prozedur P2 aufgrund konstanter Reiztemperaturen nicht passieren konnte. Weiterhin entspricht die ΔE -Reaktion jetzt einer kleinen, phasischen Reizänderung, die tatsächlich stattfindet, während in Prozedur P2 die subjektive Wahrnehmungsveränderung im Verlauf eines tonischen Reizes abgefragt wurde. Aufgrund der Modifikationen von ΔT und ΔE kann man nicht mehr davon ausgehen, dass beide Maße noch dasselbe messen wie in Prozedur P2. Weiterhin wurde im Übungsteil der visuellen Analogskala ein Temperaturwert der Schmerztoleranz eingestellt. Solche Reize haben unter Umständen langfristige Effekte der Suppression bzw. Hyperalgesie zur Folge, die mit den Effekten der Reize in der Prozedur konfundiert sind.

b) Stichprobe der Schmerzpatienten: Die Patientengruppe enthält überwiegend Patienten mit Kopfschmerzsyndromen, die schon in Teilstudie III eher den Gesunden ähnlich waren. Verstärkte Sensibilisierung wurde vor allem bei chronischen Wirbelsäulensyndromen beobachtet bzw. bei einer Subgruppe von Schmerzpatienten mit langer Erkrankungs- und Medikationsdauer, den "Sensitivierern". In der vorliegenden Stichprobe sind deshalb möglicherweise keine großen Unterschiede der Sensibilisierungsneigung von Gesunden und Patienten zu erwarten. Die höhere Varianz von ΔT und ΔE bei den Patienten weist auf unterschiedliche Subgruppen in der Patientenstichprobe hin (vgl. Abb. 64 c,d).

Die Vorstudien und Teilstudie I hatten deutlich gemacht, wie geringe prozedurale Änderungen bei psychophysikalischen Prozeduren das Ergebnis beeinflussen können. Die Unterschiede der beiden Prozeduren OP1 und P2 sind in den relevanten Parametern so gravierend, dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht sinnvoll erscheint. Trotzdem verweisen die Ergebnisse auf einige interessante Aspekte kurz- und langfristiger Veränderungen der Schmerzwahrnehmung. Innerhalb eines Runs scheint unabhängig von der Reizintensität eine mit jedem Reiz fortschreitende Sensibilisierung aufzutreten, die durch die kurze Pause zwischen den Runs teilweise reversibel ist. Die etwas größere Pause bei Reiz 15 bewirkt eine entsprechend stärkere "Erholung" dieser kurzfristigen Sensibilisierung. Bei Gesunden ist diese kurzfristige Sensibilisierungsneigung deutlicher ausgeprägt als bei Patienten. Die Merkmale dieser Veränderung, besonders die Unidirektionalität, die Reversibilität sowie das Zeitraster weisen möglicherweise auf einen spezifischen neurophysiologischen Sensibilisierungsmechanismus hin, den "windup" nozizeptiver Hinterhornneurone, der gleichzeitig als Ursache zeitlicher Summation diskutiert wurde (vgl. 2.3.1.). Bei Annahme eines solchen zugrunde liegenden Prozesses wäre der "windup" bei Patienten gegenüber tonischen Hitzereizen jedoch vermindert, was nur dann plausibel mit der bisher beobachteten verstärkten Sensibilisierungsneigung zusammenpasst, wenn die "subjektive Sensitivierung" aus Prozedur P2 andere Ursachen hat als die hier beobachtete Sensitivierung.

Eine andere Interpretation, welche die verstärkte Sensibilisierungsneigung der Patienten in Prozedur P2 und die verminderten Anpassungsreaktionen der Patienten in OP1 zusammenbringt, wäre aus neurophysiologischen Modellen langfristiger Veränderung der für den "windup" relevanten Hinterhornneurone ableitbar. Demnach erfahren solche Neurone durch chronischen Schmerz eine Langzeitpotenzierung durch die Bildung neuer Ionenkanäle mit NMDA-Rezeptoren, die einen verstärkten "windup" bzw. verstärkte Sensibilisierung generieren (vgl. 2.3.1.). Bei den Schmerzpatienten könnten demnach die Anpassungsreaktionen in OP1 aufgrund eines "Deckeneffektes", der auch für "windup" bekannt ist (vgl. 2.3.1.; WILLIS, 1990), geringer sein als bei den Gesunden. Nach einer kurzen Phase verstärkter Sensibilisierung, die normalerweise in Prozedur P2 mit diskreten Reizen gemessen werden kann, könnte der Reaktionsspielraum der beteiligten Neurone aufgrund einer "Vorsensibilisierung" abnehmen. Mögliche Ursachen eines solchen Effekts könnten die Vorübungen der Prozedur OP1 sein, bei denen bei der Toleranzschwelle relativ hohe Reize appliziert wurden (s.o.).

10. Synopse und zusammenfassende Diskussion

Die Hauptuntersuchungsziele der vorliegenden Arbeit waren die Ausarbeitung eines experimentellen Schmerzmodells, welches die Untersuchung relevanter Merkmale klinischer und chronischer Schmerzverarbeitung ermöglicht sowie die Identifikation zuverlässiger und zur Charakterisierung klinischer Schmerzen geeigneter Indikatoren von Schmerz und Schmerzverarbeitungsprozessen. Aufbauend auf dem Verfahren der “subjektiven Sensitivierung” wurde ein experimentelles Schmerzmodell tonischer Hitzereize erstellt, das gegenüber klassisch-psychophysikalischen Schwellenkonzepten verschiedene Vorteile aufweisen sollte. Die als relevant erachteten Aspekte eines verbesserten Schmerzmodells waren vor allem:

- Die Anwendung des tonischen Reizmodells als adäquatem Modell klinischer Schmerzen
- Charakterisierung der Schmerzverarbeitung im ganzen relevanten Empfindungsbereich
- Operationalisierung von Maßen dynamischer Veränderung in der Schmerzwahrnehmung
- Mehrdimensionale Schmerzmessung experimenteller und klinischer Schmerzen.

Im folgenden wird nochmals kurz zusammengefasst, in welcher Weise diese Merkmale tatsächlich zu einem verbesserten und klinisch validen Schmerzmodell beitragen konnten und welche Kennwerte des experimentellen Modells zur Charakterisierung klinischer und chronischer Schmerzen geeignet sind.

○ *Das tonische Reizmodell* hat sich vor allem aus zwei Gründen als ein klinisch valides Schmerzmodell erwiesen: Tonische Reize sind eine notwendige Voraussetzung zur Realisierung von Prozessmaßen der Schmerzverarbeitung, und tonische Reize aktivieren eine spezifische Art der Schmerzverarbeitung, die eher Merkmale der Verarbeitung klinischer und chronischer Schmerzen aufweist. Der direkte Vergleich phasischer und tonischer Reizmodelle war in der vorliegenden Studie zwar weitgehend auf die Untersuchung der Schmerzschwelle beschränkt, jedoch lieferten Vergleiche mit Daten aus anderen Studien wichtige Hinweise für eine unterschiedliche Schmerzverarbeitung phasischer und tonischer Reize. So wurden die Hitzereize des tonischen Schmerzmodells auf mehrdimensionalen Schmerzskaalen verschiedenen klinischen Schmerzen ähnlicher beurteilt als phasischen experimentellen Schmerzen. Weiterhin sind bei Gesunden die Reiz-Reaktionsfunktionen tonischer Hitzereize steiler als die entsprechenden Funktionen in phasischen Reizmodellen. Wie der Vergleich phasischer und tonischer Schmerzschwellen zeigte, genügt jedoch die Erweiterung des klassischen Schwellenkonzeptes durch tonische Reize

nicht, um klinisch relevante Indikatoren der Schmerzverarbeitung zu erhalten. Tonische Reize sind zwar schmerzhafter als phasische Reize, was eine unterschiedliche Reizverarbeitung belegt, jedoch bewirkt dies lediglich einen geringen, wahrscheinlich konstanten Unterschied phasischer und tonischer Schwellen, der klinisch kaum bedeutsam ist. Tonische Schwellen werden nur bei Extremfällen chronischer Patienten klinisch relevant, wenn eine verstärkte Sensibilisierungsneigung die tonische Schwelle zusätzlich senkt. Das tonische Reizmodell ist demnach phasischen Reizmodellen nur dann überlegen, wenn gleichzeitig die punktuellen und statischen Schwellenkonzepte durch Merkmale der Schmerzverarbeitung im ganzen relevanten Empfindungsbereich ergänzt werden. Dies zeigt vor allem ein Befund der vorliegenden Studie, nach dem der Empfindlichkeitsparameter von Reiz-Reaktionsfunktionen tonischer Hitzereize klinisch bedeutsam ist. Dies konnte für phasische Hitzereize bisher nicht gezeigt werden; das Ergebnis ist damit spezifisch nur im tonischen Reizmodell nachweisbar und erfordert gleichzeitig die Applikation unterschiedlicher Reizstärken.

○ *Das Einbeziehen des gesamten relevanten Empfindungsbereichs* der Schmerzwahrnehmung in experimentellen Schmerzmodellen ist gleichbedeutend mit der Untersuchung eindeutig schmerzhafter Reize. Verschiedene Befunde der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass die Anwendung dieses Prinzips die Messung klinisch bedeutsamer Merkmale der Schmerzverarbeitung erlaubt. Als wichtigster Kennwert wurde hier eine verstärkte Sensibilisierungsneigung bei Schmerzpatienten gefunden, die vor allem bei schmerzhaften Reizstärken auftritt und chronische Patienten von Gesunden unterscheidet. Ebenso ist ein weiterer Bereich schmerzhafter und nicht-schmerzhafter Reizstärken zur Messung von Kennwerten der Reiz-Reaktionsfunktion tonischer Reize notwendig, die möglicherweise ebenfalls klinische Relevanz besitzen (s.o.).

○ Der wesentliche Aspekt des tonischen Schmerzmodells liegt jedoch in seiner Eigenschaft, *dynamische Veränderungen der Schmerzwahrnehmung* abbilden zu können und somit die Operationalisierung von Prozessmaßen der Schmerzverarbeitung zu ermöglichen. Die in der Sensitivierungsprozedur P2 operationalisierten Kennwerte solcher Wahrnehmungsveränderungen unterscheiden Gesunde von solchen chronischen Schmerzpatienten, die eine auffällig hohe Erkrankungs- und Medikationsdauer aufweisen. Diese Patienten sind damit durch Merkmale der Chronizität als auch durch das klinisch relevante Merkmal der Sensibilisierungsneigung gekennzeichnet, das als wichtiger Bestandteil neurophysiologischer Chronifizierungsmodelle identifiziert wurde. Das experimentelle Schmerzmodell tonischer Hitzereize ermöglicht demnach die Abbildung eines Merkmals klinischer

Schmerzen und der Chronifizierung von Schmerz, dem bisher in experimenteller und klinischer Schmerzmessung nur wenig Beachtung geschenkt wurde und dessen Nachweis in den klassisch-psychophysikalischen Reizmodellen nicht möglich war. Allerdings erweist sich die Messung des Phänomens als schwierig realisierbar, da eine Vielzahl prozeduraler, physikalischer und psychologischer Randbedingungen des experimentellen Schmerzmodells die Ergebnisse beeinflussen können. Hiervon zeugen die anfänglich vergeblichen Versuche, die Ergebnisse der SEVERIN'schen "Sensitivierungshypothese" zu replizieren sowie die unterschiedliche klinische Relevanz der beiden Sensitivierungsprozeduren P2 und OP1. Geringe Veränderungen der genannten Randbedingungen können offenbar großen Einfluss auf die Messbarkeit der Sensibilisierungsneigung ausüben. Eine Diskussion von Bedingungen und möglichen Ursachen der beobachteten Sensibilisierung im tonischen Schmerzmodell erscheint deshalb notwendig (s.u.).

○ Die *mehrdimensionale Schmerzmessung experimenteller und klinischer Schmerzen* hat unter anderem gezeigt, dass tonische Hitzereize hinsichtlich sensorischer und affektiver Schmerzdimensionen ähnlich wie klinische Schmerzen beurteilt werden, was als Beleg für ein klinisch valides Reizmodell verstanden wurde. Die affektiven Schmerzanteile in der Wahrnehmung experimenteller Reize hängen dabei scheinbar weder mit den experimentellen Schmerzschwellen noch mit Intensitätsaspekten der experimentellen Reize zusammen, die beide eher sensorisch-diskriminative Schmerz Aspekte abbilden. Möglicherweise spielt die Dauer der tonischen Reize hier die entscheidende Rolle in der Aktivierung "pathischer" Schmerzkomponenten, was systematisch zu untersuchen wäre. Größenschätzungen (VAS) oder Ratingskalen klinischer Schmerzen (PPI) ohne speziell orientierte Instruktionen repräsentieren demgegenüber sensorische, affektive und andere Schmerz Aspekte gleichermaßen. Die Anwendung solcher "globalen" Schmerzmaße ist deshalb in ihrer Aussagekraft beschränkt, wenn sie nicht durch mehrdimensionale Verfahren ergänzt werden.

Wenn auch viele Detailfragen im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur angedeutet werden konnten, scheint doch die Umsetzung der wesentlichen Kritikpunkte klassisch-psychophysikalischer Schwellenkonzepte im Sinne der Untersuchungsziele erfolgreich gewesen zu sein. Es konnte ein experimentelles Schmerzmodell erarbeitet werden, welches die Untersuchung charakteristischer Merkmale klinischer Schmerzen ermöglicht und klinisch relevante Kennwerte der Schmerzverarbeitung operationalisiert. Die bedeutsamen Parameter der Sensibilisierungsneigung und der Empfindlichkeit gegenüber tonischen Reizen haben dabei gemeinsam, dass sie funktionale Charakteristiken in einem weiten Reizkontinuum des tonischen Reizmodells sind und bei Randomisierung der Reize einem objektiven Verfahren nahe

kommen. Das Messprinzip ist vom Probanden normalerweise nicht zu durchschauen, was eine Minimierung psychologischer Verzerrungen bei beiden Parametern bedeutet. Allerdings erscheint die Zuverlässigkeit der tonischen psychophysikalischen Kennwerte, soweit sie untersucht wurden, nur mäßig. Hier muss in weiteren Studien geklärt werden, ob die prozeduralen Verfahren zu hohe Anforderungen an die Probanden stellen, oder ob die Applikation tonischer Reize selbst wiederum Veränderungen der Schmerzverarbeitung auslösen, die im Sinn einer Instabilität des zu untersuchenden Merkmals die Zuverlässigkeit der Messung beeinträchtigen. Für die letzte Annahme spricht beispielsweise eine hohe interne Konsistenz bei phasischen und tonischen Schwellenmessungen gleichermaßen und eine schlechtere Messwiederholungsreliabilität ausschließlich bei den tonischen Schwellenmaßen. Auf jeden Fall ist für die klinische Anwendung eine weitgehende Vereinfachung der experimentellen Prozeduren anzustreben.

Obwohl vor allem mit der Sensibilisierungsneigung ein relevantes Merkmal klinischer Schmerzverarbeitung gefunden wurde und überdies ein expliziter Zusammenhang mit der Chronifizierung von Schmerz hergestellt werden konnte, ist zunächst ungeklärt, welche Prozesse dem Phänomen zugrunde liegen. Ebenso sind die Befunde der Prozedur OP1 zur "Langzeitsensitivierung" kaum mit den Ergebnissen der Prozedur P2 vereinbar. Die verstärkte Sensibilisierungsneigung der Patienten konnte bei diesem Verfahren nicht abgebildet werden; Schmerzpatienten zeigten eher verminderte Anpassungsreaktionen im Vergleich zu Gesunden. Eine Reihe von Ursachen wurden für dieses abweichende Ergebnis identifiziert. Trotzdem bleibt auch hier die Frage, ob man mit der Prozedur OP1 dasselbe Phänomen beobachtet hat wie in Prozedur P2 und was als mögliche Ursache der Sensibilisierung mit einer plausiblen Verbindung zur Chronifizierung von Schmerz angesehen werden kann. Die ursprüngliche Annahme der "Sensitivierungshypothese", nach der Sensitivierung als Charakteristikum der Nozizeption betrachtet wurde, hat sich bereits in der theoretischen Diskussion als zu einfach erwiesen (vgl. 2.5.3.). Ebenso wenig konnten die empirischen Befunde die Vorstellung einer "unverzerrten Schmerzschwelle" stützen (vgl. 6.3.7.). Eine grundlegend neue Interpretation der "subjektiven Sensitivierung", die auch die teilweise widersprüchlichen empirischen Befunde vereint, ist aus den genannten Gründen erforderlich.

Mögliche Ursachen der beobachteten Sensibilisierungsneigung

Die zeitliche Ausdehnung der Reize in der Sensitivierungsprozedur erscheint zunächst geeignet, eine primäre kutane Hyperalgesie zu erzeugen, deren Effekte mit der subjektiven Sensitivierung konfundiert oder sogar deren Ursache sein könnten. Dies kann jedoch aus mehreren Gründen ausgeschlossen werden. Zunächst ist eine Rezeptorsensitivierung für die C-Fasern der unbehaarten Haut bisher nicht bekannt

(vgl. 2.3.1.). Darüber hinaus erscheinen Reizdauer und Reizstärke der Sensitivierungsprozedur für die Erzeugung primärer Hyperalgesie zu gering. Von den zwölf innerhalb einer Prozedur applizierten tonischen Reizen sind nur 5 eindeutig schmerzhaft. Diese Reize liegen im allgemeinen unterhalb einer Temperatur von 47°C, so dass man von maximal 2-3 Minuten schmerzhafter tonischer Gesamtreizung ausgehen muss, die dazu noch von Pausen und weniger intensiven Reizen durchsetzt ist. Bei solchen Reizbedingungen kann normalerweise keine primäre Hyperalgesie erzeugt werden (vgl. 2.3.1.). Weiterhin können die perzeptiven Effekte einer Hyperalgesie erst nach etwa 3-5 Minuten beobachtet werden (vgl. 2.5.3.). Ein solcher Zeitabstand würde mehrere Reize der Sensitivierungsprozedur beeinflussen, wobei der Effekt nicht wie beobachtet temperaturabhängig wäre, sondern von der Position des Reizes in der randomisierten Reizfolge abhängen würde. Langfristige Hyperalgesie-Effekte hätten eher in Prozedur OP1 erkennbar sein müssen, jedoch konnte keine solche Langzeit-Sensibilisierung beobachtet werden. Die subjektive Sensitivierung beim tonischen Hitzeschmerz scheint deshalb auf ein Zeitfenster von etwa 30 Sekunden nach dem Reizanstieg beschränkt zu sein, was bereits in den Ergebnissen der Studie von SEVERIN ET AL. (1985) angedeutet ist (vgl. 2.5.3.).

Neben nozizeptiven C-Fasern kann der Einfluss von Warmrezeptoren, die ebenfalls durch C-Fasern vermittelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Vor allem bei tonischer Temperaturreizung regieren diese Fasern zunächst verstärkt und proportional zum Betrag der Temperaturänderung, adaptieren dann jedoch schnell in Zeitbereichen, die in der Größenordnung der tonischen Reize bei der Sensitivierungsprozedur liegen (vgl. 2.3.1.). Damit könnte die Adaptation von Warmfasern die Gewöhnung bei Reizintensitäten unterhalb der Schmerzschwelle vermitteln, die als charakteristische Reaktion Gesunder bei nicht-schmerzhaften Reizen gefunden wurde. Weiterhin wäre ein temperaturabhängiger Einfluss thermozeptiver Fasern bei der Sensitivierungsprozedur denkbar, weil Warmrezeptoren mit steigenden Reiztemperaturen bei tonischer Reizung immer schneller verstummen (vgl. 2.3.1.). Der Rückgang der Aktivität von Warmfasern mit steigender Temperatur könnte jedoch nur dann eine gleichzeitig zunehmende subjektive Sensitivierung plausibel erklären, wenn damit eine Disinhibition nozizeptiver Fasern einhergehen würde. Immerhin gibt es Belege für eine solche Beziehung von Warmfasern und nozizeptiven Afferenzen (CASEY, ZUMBERG, HESLEP UND MORROW, 1993). Allerdings kann diese Interpretation nur mit kaum belegbaren Zusatzannahmen die verstärkte subjektive Sensitivierung der Schmerzpatienten bei Temperaturen über 45°C erklären, da hier keine dynamisch veränderliche Enthemmung von Nozizeptoren mehr zu erwarten ist.

Neben den C-Faser-Afferenzen reagieren auch polymodale A δ -Afferenzen auf Hitzereize, wobei auch Sensitivierung nach intensiven Hitzereizen beobachtet wurde

(vgl. 2.3.1.). Allerdings reagieren solche Fasern nur bei Hitzereizen oberhalb 49°C, weshalb ein Einfluss von Typ-I A δ -Fasern bei der Sensitivierungsprozedur weitgehend ausgeschlossen ist. Die polymodalen A δ -Fasern vom Typ II reagieren dagegen schon bei relativ niedrigen Temperaturen, etwa um die 43°C (RAJA ET AL., 1990). Diese Fasern, welche die typische Empfindungsqualität des ersten Schmerzes vermitteln, adaptieren jedoch sehr schnell und zeigen keine periphere Sensitivierung (RAJA ET AL., 1990). Dies spricht, neben der bereits erwähnten geringen Ausprägung des ersten Schmerzes am Thenar, gegen eine Beteiligung dieser Fasergruppe bei der subjektiven Sensitivierung.

Schließlich verbleiben noch Effekte, die durch niederschwellige Mechanorezeptoren vermittelt werden können. Die Kontaktthermode produziert mit konstantem Auflagedruck eine tonische Reizung langsam adaptierender (engl. "slowly-adapting"; SA) Mechanorezeptoren, die jedoch unter normalen Bedingungen keinen Einfluss auf das Schmerzempfinden hat. Unter den Bedingungen einer Hyperalgesie ist jedoch eine zentrale, schmerzverstärkende Wirkung niederschwelliger Mechanorezeptoren bekannt (vgl. 2.3.1.). Der Einfluss mechanischer Reizung auf die Wahrnehmung subjektiver Sensitivierung kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Die bisherige Diskussion der Reizbedingungen und der Beteiligung peripherer Rezeptoren zeigt, dass kaum ein bekanntes peripheres Sensibilisierungsphänomen subjektive Sensitivierung bei schmerzhaften Reizen erklären kann. Ein zentraler Sensibilisierungsmechanismus als Ursache subjektiver Sensitivierung ist deshalb anzunehmen. Ein solcher Prozess sollte durch periphere C-Faser-Reaktionen ausgelöst werden und kann möglicherweise zusätzlich durch mechanorezeptiven peripheren Einstrom verstärkt oder verändert werden. Die Gewöhnung unterhalb der subjektiven Schmerzschwelle könnte dagegen durch die langsame Adaptation thermosensibler C-Afferenzen vermittelt werden.

Subjektive Sensitivierung als Folge des "windup"

Eine Möglichkeit der Interpretation subjektiver Sensitivierung bei tonischen Reizen ergibt sich aufgrund der Sensibilisierungsneigung multirezeptiver Neurone (WDR-Neurone) im Hinterhorn des Rückenmarks dem so genannten "windup" (vgl. 2.3.1.). Auf Basis der vorliegenden Daten und einer Reihe weiterer Befunde der experimentellen Schmerzforschung kann die These belegt werden, dass subjektive Sensitivierung als perzeptive Begleiterscheinung des "windup" von WDR-Neuronen angesehen werden kann. Die folgenden Argumente stützen diese Annahme:

- Der “windup” ist ein spezifisches Merkmal nozizeptiver WDR-Neurone.
- WDR-Neurone vermitteln weitgehend spezifisch die Hitzeschmerzwahrnehmung.
- Die Sensitivierungsprozeduren sind geeignet zur Auslösung von “windup”.
- Subjektive Sensitivierung und “windup” haben gemeinsame Merkmale.
- Der “windup” erklärt die verstärkte Sensibilisierungsneigung beim chronischen Schmerz.

Der “windup” ist ein spezifisches Merkmal nozizeptiver WDR-Neurone

Der afferente Einstrom peripherer C-Fasern bewirkt eine selektive Sensibilisierung multirezeptiver Neurone (vgl. 2.3.1.). Bei den Sensitivierungsprozeduren mit tonischen Hitzereizen am Thenar werden vor allem Warmrezeptoren, C-Fasern und niederschwellige Mechanorezeptoren erregt (s.o.). Nozizeptive C-Fasern und niederschwellige Mechanorezeptoren konvergieren auf class-2 oder WDR-Neurone (vgl. 2.1.), womit die Voraussetzung für die Erregung dieser zentralen Neurone in der Sensitivierungsprozedur gegeben ist. Die Beteiligung von “windup” als spezifischer Reaktion dieser Neurone ist deshalb wahrscheinlich.

WDR-Neurone vermitteln weitgehend spezifisch Hitzeschmerzwahrnehmung

WDR-Neurone spielen im Gegensatz zu NS-Neuronen nachweislich eine wichtige Rolle für die Hitzeschmerzwahrnehmung (MAIXNER, DUBNER, BUSHNELL, KENSHALO & OLIVERAS, 1986; TALBOT, DUNCAN, BUSHNELL & BOYER, 1987; MAIXNER, DUBNER, KENSHALO, BUSHNELL & OLIVERAS, 1989; TALBOT, DUNCAN & BUSHNELL, 1989). Diese Neurone reagieren bei Kontaktreizung mit Thermoden im Temperaturbereich von 44°-48°C, wobei eine empfindliche Kodierung der Reizintensität stattfindet. Die Reiz-Reaktionsfunktion einer Subklasse von WDR-Neuronen (WDR 1) ist dabei erheblich steiler als die entsprechenden Funktionen von WDR 2- und spezifisch nozizeptiven (NS-) Neuronen, was für erhöhte Empfindlichkeit der WDR 1-Neurone spricht (MAIXNER ET AL., 1989). WDR-Neurone kodieren darüber hinaus kleine Temperaturänderungen tonischer Hitzereize mit einer Größe von 0.1°-1.5°C. Die Detektionsschwelle dieser Neurone hängt dabei von der tonischen Ausgangstemperatur ab (45°-47°C) und beträgt etwa 0.1°-0.4°C (MAIXNER ET AL., 1986). Die Größe der absoluten Reiztemperaturen und der relativen Temperaturänderungen der Sensitivierungsprozeduren P2 und OP1 liegen damit eindeutig im Bereich der Reaktionscharakteristik von WDR-Neuronen. Man kann deshalb davon ausgehen, dass WDR-Neurone maßgeblich an der Kodierung der thermischen Reizbedingungen dieser psychophysikalischen Prozeduren beteiligt sind.

Die Sensitivierungsprozeduren sind geeignet zur Auslösung von "windup"

Die Reizbedingungen zur Erzeugung des "windup" sind allgemein bekannt, wenn auch kaum Arbeiten über "windup" infolge tonischer Reize vorliegen (vgl. 2.3.1.). Die Frage ist, ob unter den Reizbedingungen der Sensitivierungsprozeduren "windup" erzeugt werden kann. Die Studie von MAIXNER ET AL. (1986) liefert einen starken Beleg für diese Annahme. Bei einer Detektionsaufgabe wurde ein Affe auf das Erkennen kleiner Temperaturänderungen am Ende tonischer Hitzereize (45° - 47°) trainiert. Die Länge des tonischen Reizes wurde dabei im Bereich von 3-9 Sekunden variiert. Vorversuche hatten demonstriert, dass die Latenz bis zur Detektion der Temperaturänderung durch das Tier als behaviorales Intensitätsmaß geeignet ist. Zusätzlich wurden die Reaktionen von WDR- und NS-Neuronen im medullären Hinterhorn erfasst. Die Ergebnisse der Studie zu den sensorisch-diskriminativen Eigenschaften der abgeleiteten Neurone wurden bereits zitiert (s.o.). Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass die Länge des tonischen Reizes die Detektionslatenz des Affen und die Reaktionen der WDR-Neurone verändert. Lange tonische Reize resultieren demnach in kürzeren Reaktionszeiten des Tiers und in stärkeren Reaktionen der WDR-Neurone (MAIXNER ET AL., 1986). Dies entspricht einer behavioral gemessenen Sensibilisierung und einer gleichzeitig verstärkten neuronalen Reaktion, welche durch "windup" infolge tonischer Reizung erklärt werden kann.

In einer späteren Studie derselben Arbeitsgruppe wurden weitere Ergebnisse für zwei Varianten der beschriebenen Detektionsaufgabe beim Affen berichtet (MAIXNER ET AL., 1989). In zwei Varianten dieser Aufgabe wurden wieder Diskriminationsleistung und neuronale Aktivität medullärer Hinterhornneurone bei kleinen Temperaturänderungen am Ende eines tonischen Reizes untersucht. In Variante 1 werden tonische Reize von 6 sec. Dauer im Bereich von 44 - 48°C appliziert und die Effekte einer weiteren Temperaturzunahme um 1°C am Ende des tonischen Reizes erfasst. Variante 2 verwendet nur zwei Reizintensitäten (45° oder 46°C) bei variabler, randomisierter tonischer Reizdauer im Bereich von 4-10 sec. und betrachtet die Effekte kleiner Temperaturänderungen im Bereich von 0.2 - 0.8°C am Ende des tonischen Reizes. Bei allen drei Neuronenklassen, die in dieser Studie beschrieben wurden (WDR1, WDR2 & NS; s.o.) wurde im Verlauf der 6 Sekunden dauernden tonischen Reize keine Sensitivierung, nur Adaptation gemessen. Die Autoren beurteilen Ihre Ergebnisse im Widerspruch zu HARDY (1968, zit. bei MAIXNER ET AL., 1989), der zeigen konnte, dass oberhalb 47°C keine Adaptation mehr auftritt, sondern Sensitivierung. Sie schließen daraus, dass der Ort einer Sensitivierung nicht auf der Ebene des Hinterhorns sein kann. Für die zweite Variante der Aufgabe wird leider nicht mehr, wie in der früheren Studie der Arbeitsgruppe (s.o.), der Effekt der variablen Vorperiode (tonischer Reiz) berichtet.

Die Ergebnisse dieser Studie würden gegen eine Interpretation der subjektiven Sensitivierung im Sinne des “windup” sprechen, jedoch kann gegen die Interpretation der Autoren eingewendet werden, dass ein tonischer Hitzereiz von 6 Sekunden Dauer zu kurz für eine Messung des “windup” ist. Verschiedene Quellen belegen, dass sich der “windup” bei entsprechenden Reizbedingungen innerhalb eines Zeitfensters von 5-20 Sekunden aufbaut (vgl. 2.3.1.). Dies würde bedeuten, dass bei 6 Sekunden tonischer Reizung der Effekt noch gering ist und deshalb in der o.g. Studie nicht gemessen werden konnte. Die Ergebnisse der Studie von MAIXNER ET AL. (1989) können deshalb nicht schlüssig die Interpretation der subjektiven Sensitivierung im Sinne des “windup” widerlegen. Die Schlussfolgerung in der zitierten Arbeit, nach der Sensitivierung nicht im Hinterhorn des Rückenmarks stattfinden könne, erscheint angesichts zahlreicher anders lautender Daten voreilig und wenig begründet (vgl. 2.3.1.). Obwohl keine direkt vergleichbare Studie zu finden war, die “windup” genau unter den Bedingungen der Sensitivierungsprozedur beobachtet, so kann auf der Grundlage der vorhandenen Arbeiten dennoch geschlossen werden, dass Reizintensität und Reizdauer der Sensitivierungsprozedur zur Erzeugung von “windup” geeignet sein sollten. Es spricht nichts gegen die Annahme, dass tonische Dauerreizung ähnlich wie repetitive Reizung unterhalb des “magischen” Reizintervalls von 3 Sekunden “windup” generiert.

Subjektive Sensitivierung und “windup” haben gemeinsame Merkmale

Drei zentrale Merkmale des “windup” von Hinterhornneuronen sind auch bei der subjektiven Sensitivierung zu finden: die typische zeitliche Charakteristik, die Temperaturabhängigkeit und die Reversibilität des Prozesses.

Mehrere Studien belegen den zeitlichen Ablauf des “windup” als eine kontinuierliche Reaktionszunahme der WDR-Neurone im Verlauf von 5-20 Sekunden nach Reizbeginn (vgl. 2.3.1.). Dieser Zeitverlauf deckt sich mit der Reizdauer der tonischen Reize in den Sensitivierungsprozeduren. Die subjektive Empfindung nimmt im gleichen Zeitraum zu, wobei in der Prozedur OP1 durch die gleichzeitige Veränderung der Reiztemperatur der “windup” minimiert wird (vgl. 9.4.). Sowohl aus den Ergebnissen der Studie von SEVERIN ET AL. (1985) als auch aus den Befunden zu Prozedur OP1 ist ersichtlich, dass außerhalb dieses Zeitrasters keine wesentlichen Wahrnehmungsveränderungen mehr auftreten. Der Effekt subjektiver Sensitivierung ist demnach ebenso wie der “windup” in der Dynamik begrenzt. Entsprechende “Deckeneffekte” sind auch von den neuronalen Reaktionen bekannt (vgl. 2.3.1.) und entsprechen dem in OP1 beobachteten asymptotischen Abflachen der Sensitivierungsreaktionen bei anhaltender Reizung.

Ein weiteres gemeinsame Merkmal von “windup” und subjektiver Sensitivierung ist die Temperaturabhängigkeit des Effektes. Entsprechend dem in den vorliegenden Studien beobachteten linearen Trend zur Sensibilisierung mit steigenden Reizstär-

ken nimmt auch der “windup” mit steigender Reizstärke zu (z.B. WILLIS, 1990). Weiterhin ist die erhöhte Reaktionsbereitschaft der WDR-Neurone, wie aus mehreren Studien bekannt, innerhalb kurzer Zeitintervalle ohne Reizung reversibel (vgl. 2.3.1.). Das Prinzip der Reversibilität ist auch von der subjektiven Sensitivierung in Prozedur OP1 bekannt. Die kurzen Pausen zwischen den gruppierten Reizfolgen (“runs”) resultierten in einer “Erholung” der Sensibilisierungsneigung, die der Reversibilität des “windup” entspricht (vgl. 9.4.).

Schließlich existiert eine weitere Verbindung von “windup” und subjektiver Sensitivierung im Konzept der zeitlichen Summation. Subjektive Sensitivierung kann auch als perzeptives Korrelat zeitlicher Summation und Bahnung nozizeptiver Afferenzen betrachtet werden (vgl. die ursprüngliche Interpretation von SEVERIN ET AL., 1985). Der enge Zusammenhang von Summationsprozessen mit “windup” und dem NMDA-Rezeptor-Mechanismus konnte erst kürzlich in der bereits zitierten Studie von PRICE ET AL. (1994) nachgewiesen werden (vgl. 2.3.1.). Nach dieser Interpretation, welche die Ursache zeitlicher Summationsprozesse im “windup” der WDR-Neurone lokalisiert, erscheint es plausibel, denselben Sensibilisierungsmechanismus für die zeitliche Summation bei der subjektiven Sensitivierung anzunehmen.

*Der “windup” erklärt verstärkte Sensibilisierungsneigung
beim chronischen Schmerz*

Schließlich und endlich bleibt noch der Zusammenhang von “windup” und chronischem Schmerz zu klären, um die verstärkte Sensibilisierungsneigung chronischer Schmerzpatienten schlüssig in die bisher entworfene Hypothese einzugliedern. Die Kernfrage ist, wie ein relativ kurzfristiger Prozess wie der “windup” die langfristigen Veränderungen der Schmerzverarbeitung beim chronischen Schmerz verursachen kann. Bei der Diskussion der Effekte zentraler Neuroplastizität und der Chronifizierung wurde ein entsprechendes Modell bereits umrissen (vgl. 2.3.1.): Langanhaltende Schmerzen können über Ausschüttung von Glutamat und Aspartat und verschiedene Zwischenstufen langfristige Veränderungen nozizeptiver Neurone bewirken, die in einer Vermehrung der für den “windup” verantwortlichen NMDA-sensitiven Ionenkanäle und damit in einer zentralen Sensibilisierung bestehen. Die verstärkte subjektive Sensitivierung der chronischen Schmerzpatienten mit besonders langer Schmerzdauer wäre demnach durch verstärkten “windup” infolge zentraler neuroplastischer Prozesse erklärbar. Damit ist der direkte Zusammenhang zwischen “windup” und verstärkter Sensibilisierungsneigung beim chronischen Schmerz hergestellt.

Verschiedene Studien belegen außerdem, dass chronische Schmerzen durch NMDA-Anatagonisten behandelt werden können (QUACK, 1994; BACKONJA,

ARNDT, GOMBAR, CHECK & ZIMMERMANN, 1994). Ketamin beeinflusst beispielsweise bei neuropathischen Schmerzen die evozierte Schmerzempfindung sowie die ausgelösten Nachempfindungen und diese stärker als den aktuellen klinischen Schmerz (BACKONJA ET AL., 1994). Dies ist ein Hinweis auf die mögliche Beeinflussung des “windup”, zeigt jedoch auch, dass der verstärkte “windup” nicht mit dem klinischen Schmerz identisch ist! Wahrscheinlicher ist die Vorstellung, dass solche lokalen Prozesse wie die Sensibilisierung von Hinterhornneuronen weitere, langfristige Veränderungen auf höheren Ebenen der Schmerzverarbeitung anstoßen, die chronischen Schmerz bewirken (vgl. 2.3.1.). Andauernde und hohe neuronale Erregung in kortikalen Strukturen des neuronalen Schmerzgedächtnisses, so genannten “cell-assemblies”, wurde bereits als Merkmal chronischer Schmerzen diskutiert, darüber hinaus konnten solche Lernprozesse und neuroplastische kortikale Reorganisation bereits bei chronischen Schmerzpatienten nachgewiesen werden (vgl. z.B. BIRBAUMER, 1994; BIRBAUMER, FLOR & ELBERT, 1994).

11. Schlussfolgerung und Ausblick

Zur Prüfung der zuletzt entworfenen Hypothese könnte der Zusammenhang von subjektiver Sensitivierung und dem “windup” von WDR-Neuronen analog dem Experiment von PRICE ET AL. (1994) durch die Wirkung eines systemisch verabreichten NMDA-Rezeptor-Antagonisten nachgewiesen werden. Falls der postulierte Zusammenhang existiert, müsste ein solcher Blocker die Effekte subjektiver Sensitivierung beim tonischen Hitzeschmerz nahezu vollständig aufheben können. Der Ort der im Rahmen des experimentellen Schmerzmodells beobachteten Sensitivierungsneigung wäre damit eindeutig lokalisiert, und zwar in der ersten Umschaltung der peripheren nozizeptiven Afferenz auf zentrale Neurone. Geeignete pharmakologische Stoffe für eine solche Studie sind eingeführte Medikamente, die als NMDA-Antagonisten bekannt sind. Solche Beispiele sind das Parkinsonmittel PK-Merz® (Amantadinsulfat) und das Muskelrelaxans Akatinol Memantine® (QUACK, 1994). Eine solche Studie sollte wiederum chronische Schmerzpatienten einbeziehen, um weitere Aufklärung der Beziehung von “windup” und Chronifizierung zu ermöglichen. Die Frage ist vor allem, ob die verstärkte subjektive Sensitivierung bei Schmerzpatienten ausschließlich auf den “windup” zurückzuführen ist, oder ob noch weitere Sensibilisierungsprozesse beteiligt sind. Außerdem ist eine genauere Untersuchung von Patienten-Subgruppen mit größeren Stichproben unbedingt erforderlich. Es muss genauer geklärt werden, welche Schmerzpatienten durch eine verstärkte subjektive Sensitivierung auffallen und welche Randbedingungen und Kovariate die Sensibilisierungsneigung in einer solchen Gruppe näher kennzeichnen.

Weiterhin sollte der Einfluss niederschwelliger Mechanorezeptoren auf die subjektive Sensitivierung geklärt werden. Da die Afferenzen dieser Rezeptoren mit Nozizeptoren auf WDR-Neurone konvergieren, besteht die Möglichkeit, dass die thermische Kontaktreizung einen Einfluss auf die subjektive Sensitivierung ausübt. Eine “berührungsfreie” subjektive Sensitivierung sollte zu Vergleichszwecken mit Strahlungsreizung (CO₂-Laser) demonstriert werden.

Wenn die Interpretation subjektiver Sensitivierung als perzeptivem Korrelat des “windup” diesen Überprüfungen standhalten kann und wenn die Zuverlässigkeit von Messung der Sensibilisierungsneigung verbessert werden kann, wäre die im tonischen Hitzereizmodell operationalisierte Sensibilisierungsneigung ein wichtiger Kennwert chronischer Schmerzverarbeitung. Aufgrund der Spezifität des zugrunde liegenden NMDA-Rezeptor-Mechanismus könnte ein solcher Parameter Grundlage einer rationalen Indikation für die Behandlung bestimmter Schmerzpatienten mit NMDA-Rezeptor-Antagonisten liefern.

Die Ausarbeitung und klinische Anwendung experimenteller Schmerzmodelle mit tonischen Reizen kann nach den vorliegenden Studien relevante und bedeutsame Kennwerte klinischer und chronischer Schmerzverarbeitung liefern. Obwohl die Entwicklung entsprechender psychophysikalischer Prozeduren relativ aufwendig ist, scheint es dennoch lohnenswert, solche Verfahren auszuarbeiten. Wichtige Elemente experimenteller Modelle klinischer Schmerzen sind offenbar die Aspekte dynamischer Veränderung sowie die Charakterisierung der Schmerzverarbeitung bei unterschiedlichen Reizstärken im relevanten Empfindungsbereich. Viele der in dieser Arbeit vorgetragenen Befunde konnten nicht im Detail verfolgt werden, die zahlreichen Fragestellungen hätten den Rahmen der Designs der einzelnen Studien gesprengt. Hinzu kamen rein praktische sowie ethische Beschränkungen, die vor allem die Untersuchungsdauer bei Schmerzpatienten in einem vertretbaren Rahmen halten mussten. Immerhin ist die Zielrichtung künftiger Studien durch die vorliegende Arbeit grob umrissen. In besonderem Maße sollte der Aspekt der Sensibilisierungsneigung beim chronischen Schmerz in weiteren experimentellen Studien näher untersucht werden.

12. Literaturverzeichnis

- Abbott, F. V., Franklin, K. B. J., Ludwick, R. J. & Melzack, R. (1981). Apparent lack of tolerance in the formalin test suggests different mechanisms for morphine analgesia in different types of pain. *Pharm. Biochem. Behav.*, 15, 637-640.
- Abbott, F. V., Melzack, R. & Leber, B. F. (1982). Morphine analgesia and tolerance in the tail-flick and formalin tests; dose-response relationships. *Pharm. Biochem. Behav.*, 17, 1213-1219.
- Abbott, F. V., Melzack, R. & Samual, C. (1982). Morphine analgesia in the tail-flick and formalin pain tests is mediated by different neural systems. *Exp. Neurol.*, 75, 644-651.
- Adair, E. R., Stevens, J. C. & Marks, L. E. (1968). Thermally induced pain, the Dol scale, and the psychophysical power law. *J. of Psychology*, 81, 147-164.
- Adriaensen, H., Gybels, J., Handwerker, H. O. & van Hees, J. (1984). Suppression of C-fibre discharges upon repeated heat stimulation may explain characteristics of concomitant pain sensations. *Brain Research*, 302, 203-211.
- Adrian, E. D. & Zotterman, Y. (1926a). The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 2. The response of a single end-organ. *J. Physiol.*, 61, 151-171.
- Adrian, E. D. & Zotterman, Y. (1926b). The impulses produced by sensory nerve endings. Part 3. Impulses set up by touch and pressure. *J. Physiol.*, 61, 465-583.
- Al Absi, M. & Rokke, P. (1991). Can anxiety help us tolerate pain? *Pain*, 46 (1), 43-51.
- Andersen, O. K., Jensen, L. M., Brennum, J. & Arendt-Nielsen, L. (1994). Evidence for central summation of C and A-delta nociceptive activity in man. *Pain*, 59, 273-280.
- Anton, F., Kreh, A., Reeh, P. W. & Handwerker, H. O. (1984). Algesimetry using natural stimuli of long duration. In B. Bromm (Hrsg.), *Pain measurement in man. Neurophysiological correlates of pain*. Amsterdam: Elsevier.
- Backonja, M., Arndt, G., Gombar, K. A., Check, B. & Zimmermann, M. (1994). Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*, 56, 51-57.
- Baker, S. L. & Kirsch, I. (1991). Cognitive mediators of pain perception and tolerance. *J. Pers. Soc. Psychol.*, 61 (3), 504-10.
- Basbaum, A. I., Marley, N. J., O'Keefe, J. & Clanton, C. H. (1977). Reversal of morphine and stimulation produced analgesia by subtotal spinal cord lesions. *Pain*, 3, 43-56.
- Beecher, H. K. (1953). Limiting factors in experimental pain. *J. chron. Dis.*, 4, 11-26.
- Bennett, G. J. (1991). Evidence from animal models on the pathogenesis of painful peripheral neuropathy and its relevance for pharmacotherapy. In A. I. Basbaum & J. M. Besson (Hrsg.), *Towards a new pharmacotherapy* (S. 365-379). Chichester: John Wiley.
- Bessou, P. & Perl, E. R. (1969). Responses of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J. Neurophysiol.*, 32, 1025-1043.
- Birbaumer, N. (1994). Kortikale Plastizität und Lernen: cell-assemblies oder Großmutterzelle ? In K. Pawlik (Hrsg.), *Abstracts Band I*, 39. *Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Psychologie* (65). Hamburg: Psychologisches Institut der Universität Hamburg.

- Birbaumer, N., Flor, H. & Elbert, T. (1994). Kortikale Reorganisation als Grundlage des Phantomschmerzes. In K. Pawlik (Hrsg.), *Abstracts Band I, 39. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (66)*. Hamburg: Psychologisches Institut der Universität Hamburg.
- Blitz, B. & Dinnerstein, A. J. (1968). Effects of different types of instruction on pain parameters. *J. of Abnormal Psychology*, 73, 276-280.
- Blitz, B. & Dinnerstein, A. J. (1971). Role of attentional focus in pain perception. Manipulation response to noxious stimulation by instructions. *J. Abnorm. Psychol.*, 77, 42-45.
- Blix, M. (1894). Experimentelle Beiträge zur Lösung der Frage über die spezifische Energie der Hautnerven. *Zeitschrift für Biologie*, 20, 141-160.
- Bodnar, R., Paul, D. & Pasternak, G. W. (1991). Synergistic analgesic interactions between the periaqueductal gray and the locus coeruleus. *Brain Research*, 558, 224-230.
- Bolles, R. C. & Fanselow, M. S. (1980). A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. *The Behavioral and Brain Sciences*, 3, 291-323.
- Bonica, J. J. (1990). *The management of pain* (2.Auflage). Philadelphia, London: Lea & Febinger.
- Boureau, F., Luu, M. & Doubrère, J. F. (1991). Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects. *Pain*, 44, 131-138.
- Brena, S. F. & Chapman, S. L. (1983). *Management of patients with chronic pain*. New York: SP Medical & Scientific Book.
- Bushnell, M. C. & Duncan, G. H. (1989). Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues ? *Exp. Brain. Res.*, 78, 415-418.
- Byrne, M., Troy, A., Bradley, L. A., Marchisello, P. J., Geisinger, K. F., van der Kreide, L. H. & Prieto, E. J. (1982). Cross validation of the factor structure of the McGill Pain Questionnaire. *Pain*, 13, 193-201.
- Campbell, I. G., Carstens, E. & Watkins, L. R. (1991). Comparison of human pain sensation and flexion withdrawal evoked by noxious radiant heat. *Pain.*, 45 (3), 259-68.
- Campbell, J. & Meyer, R. A. (1983). Sensitization of unmyelinated nociceptive afferents in monkey varies with skin type. *J. of Neurophysiology*, 49 (1), 98-110.
- Campbell, J. N., Khan, A. A., Meyer, R. A. & Raja, S. N. (1988). Responses to heat of C-fiber nociceptors in monkey are altered by injury in the receptive field but not by adjacent injury. *Pain*, 32, 327-322.
- Campbell, J. N. & LaMotte, R. H. (1983). Latency to detection of first pain. *Brain. Res.*, 266, 203-208.
- Campbell, J. N., Raja, S. N., Cohen, R. H., Manning, D. C., Khan, A. A. & Meyer, R. A. (1989). Peripheral neural mechanisms of nociception. In P. D. Wall & R. Melzack (Hrsg.), *Textbook of pain* (S. 22-45). London: Churchill Livingstone.

- Casey, K. L., Zumberg, M., Heslep, H. & Morrow, T. J. (1993). Afferent modulation of warmth sensation and heat pain in the human hand. *Somatosensory and Motor Research*, 10 (3), 327-337.
- Cervero, F. (1986). Dorsal horn neurons and their sensory inputs. In T. L. Yaksh (Hrsg.), *Spinal afferent processing* (S. 197-216). New York: Plenum Press.
- Cervero, F., Gilbert, R., Hammond, R. G. E. & Tanner, J. (1993). Development of secondary hyperalgesia following non-painful thermal stimulation of the skin: a psychophysical study in man. *Pain*, 54, 181-189.
- Cervero, F., Meyer, R. A. & Campbell, J. N. (1994). A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. *Pain*, 59, 21-28.
- Chapman, C. R. (1978). The perception of noxious events. In R. A. Sternbach (Hrsg.), *The psychology of pain* (S. 169-202). New York: Raven Press.
- Chapman, C. R., Casey, K. L., Dubner, R., Foley, K. M., Gracely, R. H. & Reading, A. E. (1985). Pain measurement: an overview. *Pain*, 22, 1-13.
- Chen, A. C., Dworkin, S. F., Haug, J. & Gehrig, J. (1989). Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants [published erratum appears in *Pain* 1989 Nov; 39(2):248]. *Pain*, 37 (2), 143-60.
- Chen, A. C. N. & Treede, R. D. (1985). The McGill pain questionnaire in the assessment of phasic and tonic experimental pain: behavioral evaluation of the 'pain inhibiting pain' effect. *Pain*, 22, 67-79.
- Clark, W. C. & Yang, J. C. (1983). Application of sensory decision theory to problems in laboratory and clinical pain. In R. Melzack (Ed.), *Pain Measurement and Assessment* (S. 15-25).
- Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52, 259-285.
- Coderre, T. J. & Melzack, R. (1992a). The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J. Neurosci.*, S. 3665-3670.
- Coderre, T. J. & Melzack, R. (1992b). The role of NMDA receptor-operated calcium channels in persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J. Neurosci.*, S. 3671-3675.
- Cohen, M. J., Naliboff, B. D., Schandler, S. L. & Heinrich, R. L. (1983). Signal detection and threshold measures to loud tones and radiant heat in chronic low back pain patients and cohort controls. *Pain*, 16, 245-252.
- Cohen, M. M. & Tate, R. B. (1989). Using the McGill pain questionnaire to study common postoperative complications. *Pain*, 39 (3), 275-279.
- Darian-Smith, I. (1984). Thermal sensibility. In I. Darian-Smith (Hrsg.), *Sensory processes II. Handbook of physiology, Sect. 1, Vol. 3* (S. 879-913). APS.
- Davies, S. N. & Lodge, D. (1987). Evidence for involvement of N-methyl-aspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.*, 424, 402-406.

- Deuchert, M. (1991). *Kennwerte thermozeptiver Schwellen für phasische und tonische Kontakt- und Strahlungsreizung*. Unveröffentlichte Diplomarbeit. Universität Mannheim.
- Doenicke, A. & Reichle, H. (1993). Epidemiologie des chronischen Schmerzes. In M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (S. 115-118). Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH.
- Douglass, D. K., Carstens, . & Watkins, L. R. (1992). Spatial summation in human thermal pain perception: comparison within and between dermatomes. *Pain*, 50, 197-202.
- Drechsel, U. (1993). Myofasziärer Schmerz. In M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (S. 359-368). Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH.
- Droste, C. (1988). Schmerzperception und periphere Schmerzlokalisierung bei Angina pectoris. *Zeitschrift für Kardiologie*, 5, 15-33.
- Dubuisson, D. & Melzack, R. (1976). Classification of clinical pain description by multiple group discriminant analysis. *Experimental Neurology*, 51, 480-487.
- Dubuisson, O. & Dennis, S. G. (1977). The formalin test: a quantitative study of the analgesia effects of morphine, meperidine, and brainstem stimulation in rats and cats. *Pain*, 4, 161-174.
- Duncan, G. H., Bushnell, M. C. & Lavigne, G. J. (1989). Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain*, 37 (3), 295-303.
- Dworkin, R. H. & Caligor, E. (1988). Psychiatric diagnosis and chronic pain: DSM-III-R and beyond. *J. of Pain and Symptom Management*, 3 (2), 87-98.
- Egle, U. T. (1994). Das chronische Schmerzsyndrom. Grundlagen, Differentialdiagnose, Psychodynamik. *Psychotherapeut*, 39 (3), 177-194.
- Ellermeier, W., Westphal, W. & Heidenfelder, M. (1991). On the "absoluteness" of category and magnitude scales of pain. *Perception and Psychophysics*, 49 (2), 159-166.
- Engel, G. L. (1959). "Psychogenic" pain and the pain-prone patient. *Am. J. Med.*, 26, 899-918.
- Fechner, G. T. (1860). *Elemente der Psychophysik*. Leipzig: Breitkopf & Härterl.
- Fitzgerald, M. (1979). The spread of sensitization of polymodal nociceptors in the rabbit from nearby injury and by antidromic nerve stimulation. *J. Physiol.*, 297, 207-216.
- Fitzgerald, M. & Lynn, B. (1977). The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeated heating. *J. Physiol.*, 365, 549-563.
- Flor, H. (1988). Symptom-specific psychophysiological responding in temporomandibular pain patients. *Journal of Psychophysiology*, 2, 133.
- Flor, H. (1991). *Psychobiologie des Schmerzes*. Bern: Huber.
- Flor, H., Behle, D. J. & Birbaumer, N. (1993). Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behaviour Research and Therapy*, 31 (1), 63-73.
- Flor, H. & Birbaumer, N. (1993). Comparison of the efficacy of electromyographic BFB, cog.-behav. therapy and conservative medical interventions in the treatment of chron. musculoskeletal pain. *J. of Consulting and Clinical Psychology*, 61 (4), 653-658.

- Flor, H., Birbaumer, N., Schugens, M. M. & Lutzenberger, W. (1992). Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Psychophysiology*, 29 (4), 452-460.
- Flor, H., Birbaumer, N., Schulte, W. & Roos, R. (1991). Stress-related electromyographic responses in patients with chronic temporomandibular pain. *Pain*, 46 (2), 145-52.
- Flor, H., Birbaumer, N. & Turk, D. C. (1985). Assessment of stress-related psychophysical reactions in chronic back pain patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53, 354-364.
- Flor, H., Birbaumer, N. & Turk, D. C. (1987). Ein Diathese- Streß-Modell chronischer Rückenschmerzen: Empirische Überprüfung und therapeutische Implikationen. In W. D. Gerber, W. Miltner, & K. Mayer (Hrsg.), *Verhaltensmedizin: Ergebnisse und Perspektiven empirischer Forschung*. Weinheim: Edition Medizin.
- Flor, H. & Schugens, M. (1992). Discrimination of muscle tension in chronic pain patients and healthy controls. *Biofeedback and Selfregulation*, 17/3, 165-177.
- Flor, H. & Turk, D. (1988). Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. *J. of Behavioral Medicine*, 11 (3), 251-265.
- Fordyce, W. E. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. Saint Louis: The C. V. Mosby Company.
- Fordyce, W. E. (1978). Learning processes in pain. In R. A. Sternbach (Hrsg.), *The psychology of pain* (S. 49-). New York: Raven Press.
- Fordyce, W. E. (1986). Behavioral concepts of chronic pain. In R. A. Sternbach (Hrsg.), *The psychology of pain*. New York: Raven Press.
- Galfe, G., Lautenbacher, S., Hölzl, R. & Strian, F. (1990). Diagnosis of small-fibre neuropathy: computer-assisted methods of combined pain and thermal sensitivity determination. *Hospimedica*, 8 (7), 38-48.
- Gamsa, A. (1994a). The role of psychological factors in chronic pain. I. A half century of study. *Pain*, 57, 5-15.
- Gamsa, A. (1994b). The role of psychological factors in chronic pain. II. A critical appraisal. *Pain*, 57, 17-29.
- Gentry, W. D. & Bernal, G. A. A. (1977). Chronic pain. In R. B. Williams & W. D. Gentry (Hrsg.), *Behavioral approaches to medical treatment*. Cambridge: Ballinger.
- Göbel, H. (1986). *Vergleich experimenteller tonischer Schmerzreize im Humanversuch. Ein Beitrag zur Psychophysik des Schmerzes*. Würzburg: Medizinische Inauguraldissertation.
- Göbel, H., Heller, O., Nowak, T. & Westphal, W. (1988). Zur Korrespondenz von Schmerzreiz und Schmerzerleben. *Der Schmerz*, 2, 205-211.
- Goldscheider, A. (1894). *Über den Schmerz in physiologischer und klinischer Hinsicht*. Berlin: Hirschwald.
- Gracely, R. H. (1979). Psychophysical assessment of human pain. In J. Bonica, J. C. Liebeskind, & D. Albe-Fessard (Hrsg.), *Advances in pain research and therapy* (S. 805-824). New York: Raven Press.

- Gracely, R. H. (1989). Pain psychophysics. In C. Chapman & J. Loeser (Hrsg.), *Issues in pain measurements* (S. 211-229). N.Y.: Raven Press.
- Gracely, R. H., Lota, L., Walter, D. H. & Dubner, R. (1988). A multiple random staircase method of psychophysical pain assessment. *Pain*, 32, 55-63.
- Graham, C., Bond, S. S., Gerkousch, M. M. & Cook, M. R. (1980). Use of the McGill pain questionnaire in the assessment of cancer pain: replicability and consistency. *Pain*, 8, 377-387.
- Greene, L. C. & Hardy, J. D. (1958). Spatial summation of pain. *J. Appl. Physiol.*, 13, 457-464.
- Greene, L. C. & Hardy, J. D. (1962). Adaptation of thermal pain in the skin. *Journal of applied Physiology*, 17, 693-696.
- Grushka, M., Sessle, B. J. & Howley, T. P. (1987). Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain*, 28 (2), 169-184.
- Handwerker, H. O. (1993). Ursachen, Ablauf und Funktion des Schmerzgeschehens. *Spektrum der Wissenschaft*, August, 84-88.
- Hankemeier, U. (1993). Sympathische Reflexdystrophie und verwandte Schmerzsyndrome. In H.-D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H. P. Rehfisch & H. Seemann (Hrsg.), *Psychologische Schmerztherapie* (S. 376-380). Berlin u.a.: Springer.
- Hardy, J. D., Stolwijk, J. A. & Hoffman, D. Pain following step increase in skin temperature. In D. R. Kenshalo (Hrsg.), *The skin senses*. Springfield: Charles C. Thomas Publishers.
- Hardy, J. D., Wolff, H. G. & Goodell, H. (1940). Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observations on spatial summation of pain. *J. Clin. Invest.*, 19, 649-657.
- Hardy, J. D., Wolff, H. G. & Goodell, H. (1950). Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. *The J. of clinical investigation*, 29 (1), 115-140.
- Harris, G. & Rollman, G. B. (1983). The validity of experimental pain measures. *Pain*, 17, 369-376.
- Hasenbring, M. (1993). Biopsychosoziale Grundlagen der Chronifizierung. In M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (S. 85-94). Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH.
- Hasenbring, M. & Ahrens, S. (1987). Depressivität, Schmerzwahrnehmung und Schmerzerleben bei Patienten mit lumbalem Bandscheibenvorfall. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 37 (5), 149-155.
- Head, H., Rivers, W. H. R. & Sherren, J. (1905). The afferent nervous system from a new aspect. *Brain*, 28, 99.
- Head, H. & Holmes, G. (1911). Sensory disturbance from cerebral lesions. *Brain*, 34, 102-254.
- Heller, O. (1985). Hörfeldaudiometrie mit dem Verfahren der Kategorienunterteilung (KU). *Psychologische Beiträge*, 27, 478-493.
- Helson, H. (1964). *Adaptation-level-theory: An experimental and systematic approach to behavior*. New York: Harper & Row.

- Hemmer, H. (1994). *Kurz- und langfristige Sensitivierung der Schmerzwahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten*. Unveröffentlichte Diplomarbeit. Universität Mannheim.
- Hemmer, H., Hölzl, R., Kleinböhl, D., Miller, D. & Möltner, A. (1993). Veränderung der Wahrnehmung prolongierter tonischer Hitzeschmerzreize bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollen. *Der Schmerz. Konzepte, Klinik und Forschung*, 7 Suppl. 1, 8.
- Hempel, V. (1993). Zoster und postzosterische Neuralgie. In M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (S. 453-458). Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH.
- Hildebrandt, J. (1993). Ausgewählte chronische Schmerzsyndrome. In H.-D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H. P. Rehfish & H. Seemann (Hrsg.), *Psychologische Schmerztherapie* (S. 381-388). Berlin u.a.: Springer.
- Hines, E. A. & Brown, J. B. (1936). The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *The american heart journal*, 11, 1-9.
- Hölzl, R., Kleinböhl, D., Miller, D., Möltner, A., Osswald, P. M. & Rommel, C. (1993). Graphische Größenschätzskalen, psychologische und psychophysikalische Verfahren in der Beurteilung phasischer und tonischer Hitzeschmerzreize. *Der Schmerz. Konzepte, Klinik und Forschung*, 7 Suppl. 1, 39.
- Hölzl, R., Möltner, A., Haslbeck, M. & Strian, F. (1993). *Validitätsbedingungen thermozeptiver Maße in der Diagnostik der diabetischen Neuropathie kleiner Nervenfasern*. Forschungsbericht Nr. 24 aus dem Otto-Selz-Institut für Psychologie der Universität Mannheim.
- Hoppe, F. (1985). Zur Faktorenstruktur von Schmerzerleben und Schmerzverhalten bei chronischen Schmerzpatienten. *Diagnostica*, 31, 70-78.
- Hoppe, F. (1991). *Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste (HSAL)*. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Hylden, J. L. K., Hayashi, H., Bennett, G. J. & Dubner, R. (1985). Spinal lamina I neurons projecting to the parabrachial area of the cat midbrain. *Brain Research*, 336, 195-198.
- Izard, C. E. (1981). *Die Emotionen des Menschen. Eine Einführung in die Grundlagen der Emotionspsychologie*. Weinheim & Basel: Beltz.
- Kenshalo, D. R., Leonard, R. B., Chung, J. M. & Willis, W. D. (1979). Responses of primate spinothalamic neurons to graded and to repeated noxious heat stimuli. *J. of Neurophysiology*, 42, 1370-1389.
- Kiss, I., Müller, H. & Abel, M. (1987). The McGill pain questionnaire - german version. A study on cancer pain. *Pain*, 29, 195-207.
- Kleinböhl, D. (1991). *Randbedingungen subjektiver Sensitivierung beim tonischen Hitzeschmerz*. Unveröffentlichte Diplomarbeit. Universität Mannheim.
- Kleinböhl, D., Hölzl, R., Möltner, A., Osswald, P. M. & Rommel, C. (1993). Sensitization and adaptation to tonic heat stimulation in chronic pain patients. *Abstracts. 7th World Congress on Pain, August 1993, Paris, France. IASP-Publications, Seattle, Abs. 1014*.
- Klepac, R. K., Dowling, J. & Hauge, G. (1981). Sensitivity of the McGill pain questionnaire to the intensity and quality of laboratory pain. *Pain*, 10, 199-207.

- Klepac, R. K., Dowling, J., Rokke, P., Dodge, L. & Schafer, L. (1981). Interview vs. paper and pencil administration of the McGill pain questionnaire. *Pain*, 11, 241-246.
- Koltzenburg, M., Handwerker, H. O. & Torebjörk, H. E. (1993). The ability of humans to localise noxious stimuli. *Neuroscience Letters*, 150, 219-222.
- Koltzenburg, M., Lundberg, L. E. R. & Torebjörk, H. E. (1992). Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*, 51, 207-219.
- Kremer, E. F., Atkinson, J. H. & Ignelzi, R. J. (1981). Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain*, 10, 241-248.
- Kröner-Herwig, B. (1993). Chronischer Schmerz - Eine Gegenstandsbestimmung. In H.-D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H. P. Rehfish & H. Seemann (Hrsg.), *Psychologische Schmerztherapie* (Bd. 2. Auflage, S. 1-16). Berlin u.a.: Springer.
- LaMotte, R. H. (1979). Intensive and temporal determinants of thermal pain. In D. Kenshalo (Hrsg.), *Sensory functions of the skin in primates*. Oxford: Pergamon Press.
- LaMotte, R. H. (1984). Can the sensitization of nociceptors account for hyperalgesia after skin injury? *Human Neurobiology*, 3, 47-52.
- LaMotte, R. H. & Campbell, J. N. (1978a). Comparison of responses of warm and nociceptive c-fiber afferents in monkey with human judgements of thermal pain. *Journal of Neurophysiology*, 41, 509-528.
- LaMotte, R. H. & Campbell, J. N. (1978b). C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. *J. of Neurophysiology*, 41, 509-528.
- LaMotte, R. H., Lundberg, L. E. R. & Torebjörk, H. E. (1992). Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J. Physiol.*, 448, 749-764.
- LaMotte, R. H., Shain, C. N., Simone, D. A. & Tsai, E. F. (1991). Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 66 (1), 190-211.
- LaMotte, R. H., Thalhammer, J. G. & Robinson, C. J. (1983). Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: a comparison of neural events in monkey with sensory judgments in human. *Journal of Neurophysiology*, 50, 1-26.
- LaMotte, R. H., Thalhammer, J. G., Torebjörk, H. E. & Robinson, C. J. (1982). Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *The Journal of Neuroscience*, 2, 765-781.
- Lautenbacher, S., Galfe, G., Hölzl, R. Strian, F. (1989). Threshold tracking for assessment of long-term adaptation and sensitization in pain perception. *Perceptual and Motor Skills*, 69 (2), 579-89.
- Lautenbacher, S., Galfe, G., Karlbauer, G., Möltner, A. & Strian, F. (1990). Effects of chronic back pain on the perception of experimental heat pain. *Perceptual and Motor Skills*, 71, 1283-1292.
- Lautenbacher, S., Lehmann, W. P. & Hölzl, R. (1987). Operant testing of a random-walk model for pain perception. *Pain, Suppl.4*, S. 427.

- Lautenbacher, S., Möltner, A. & Strian, F. (1992). Psychophysical features of the transition from pure heat perception to heat pain perception. *Perception & Psychophysics*, 52 (6), 685-690.
- Lautenbacher, S., Rollman, G. B. & McCain, G. A. (1994). Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 59, 45-53.
- Leavitt, F., Garron, D. C., Whisler, W. W. & Sheinkop, M. B. (1978). Affective and sensory dimensions of pain. *Pain*, 4, 273-281.
- Lehmann, W. (1987). *Urteilsbildung und Reizdiskrimination in der Schmerzwahrnehmung. Eine Signal-Detection-Analyse*. Pfaffenweiler: Centaurus.
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D. G. & Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception - I. *Behav. Res. Ther.*, 21 (4), 401-408.
- Lewis, T. (1936). Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. *Clin. Sci.*, 2, 273-423.
- Lewis, T. (1942). *Pain*. New York: Macmillan.
- Light, A. R. (1992). Primary afferent neurons involved in nociception. In A. R. Light (Hrsg.), *The initial processing of pain and its descending control: spinal and trigeminal systems* (S. 5-49). Basel: Karger.
- Linton, S. J. (1986). Behavioral remediation of chronic pain: a status report. *Pain*, 24, 125-141.
- Maixner, W., Dubner, R., Bushnell, M. C., Kenshalo, D. R. & Oliveras, J. L. (1986). Wide-dynamic-range dorsal horn neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious heat stimuli. *Brain Research*, 374, 385-388.
- Maixner, W., Dubner, R., Kenshalo, D. R., Bushnell, M. C. & Oliveras, J. L. (1989). Responses of monkey medullary dorsal horn neurons during the detection of noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 62 (2), 437-449.
- Marks, L. (1974). *Sensory processes: the new psychophysics*. New York: Academic Press.
- McCreary, C. P., Turner, J. & Dawson, E. (1981). Principal dimensions of the pain experience and psychological disturbance in chronic low back pain patients. *Pain*, 11, 85-92.
- McNeil, D. W. & Brunetti, D. G. (1992). Pain and fear: a bioinformational perspective on responsiveness to imagery. *Behav. Res. Ther.*, 30, 513-520.
- Melzack, R. (1975). The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1, 277-299.
- Melzack, R. (1978). *Das Rätsel des Schmerzes*. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Melzack, R. (1990). Morphium und schwere chronische Schmerzen. *Spektrum der Wissenschaft*, April 1990, 56-64.
- Melzack, R. & Dennis, S. G. (1978). Neurophysiological foundations of pain. In R. A. Sternbach (Hrsg.), *The psychology of pain* (S. 1-24). New York: Raven Press.
- Melzack, R. & Torgerson, W. S. (1971). On the language of pain. *Anesthesiology*, 34, 50-59.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- Mendell, L. M. (1966). Physiological properties of unmyelinated fiber projections to the spinal cord. *Exp. Neurol.*, 16, 316-332.

- Mendl, G. & Stein, C. (?). The german version of the McGill pain questionnaire: the Münchner Schmerzwortskala. ?, ?, 125-129.
- Meyer, R. A. & Campbell, J. N. (1981). Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science*, 213, 1527-1529.
- Meyer, R. A., Campbell, J. N. & Raja, S. N. (1988). Antidromic nerve stimulation in monkey does not sensitize unmyelinated nociceptors to heat. *Brain Res.*, 441, 168-172.
- Miller, L. (1993). Psychotherapeutic approaches to chronic pain. *Psychotherapy*, 30 (1), 115-124.
- Möltner, A., Hölzl, R., Lautenbacher, S., Roscher, S. & Strian, F. (1993). *Normwerte und Zuverlässigkeit der Messungen von Kälte-, Wärme- und Hitzeschmerz-Schwellen für die Funktionsprüfung kleiner Nervenfasern*. Forschungsbericht Nr. 23 aus dem Otto-Selz-Institut für Psychologie und Erziehungswissenschaft der Universität Mannheim).
- Müller, J. (1837a). *Handbuch der Physiologie des Menschen*. Koblenz: Hölscher.
- Müller, J. (1837b). Vom Gefühlssinn. In H. O. Handwerker & K. Brune (Hrsg.), *Klassiker der Schmerzforschung* (1987). 27-46. Hamburg.
- Naliboff, B. D. & Cohen, M. J. (1989). Psychophysical laboratory methods applied to clinical pain patients. In C. Chapman & J. Loeser (Hrsg.), *Issues in pain measurement* (pp. 365-386) (S. 365-386). New York: Raven Press.
- Noordenbos, W. (1959). *Pain*. Amsterdam: Elsevier.
- Pawlow, I. P. (1941). *Lectures on conditioned reflexes* (Vol. II). New York: International Publishers.
- Pawlow, I. P. (1972). *Die bedingten Reflexe*. München: Kindler.
- Penfield, W. & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60, 389-443.
- Perl, E. R., Kumazawa, T. & Lynn, B. (1976). Sensitization of high threshold receptors with unmyelinated (C) afferent fibers. In A. Iggo & O. Ilynsky (Hrsg.), *Somatosensory and visceral receptor mechanisms* (S. 263-277). Amsterdam: Elsevier Scientific P. Comp..
- Philips, H. C. (1987). Avoidance behaviour and its role in sustaining chronic pain. *Behaviour research and therapy*, 25 No. 4.
- Piero, V., Ferracuti, S., Sabatini, U., Pantano, P., Cruccu, G. & Lenzi, G. L. (1994). A cerebral blood flow study on tonic pain activation in man. *Pain*, 56, 167-173.
- Price, D. D. (1972). Characteristics of second pain and flexion reflexes indicative of prolonged central summation. *Exp. Neurol.*, 37, 371-387.
- Price, D. D. (1985). A psychophysical analysis of morphine analgesia. *Pain*, 22 (3), 261-269.
- Price, D. D. (1988). Measurement of pain: sensory-discriminative features. In D. D. Price (Hrsg.), *Psychological and neural mechanisms of pain* (S. 18-49). New York: Raven Press.
- Price, D. D., Bush, F. M., Long, S. & Harkins, S. W. (1994). A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*, 56, 217-226.

- Price, D. D. & Harkins, S. W. (1987). Combined use of experimental pain and visual analogue scales in providing standardized measurement of clinical pain. *The Clinical J. of Pain*, 3, 1-8.
- Price, D. D., Harkins, S. W. & Baker, C. (1987). Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain*, 28, 297-307.
- Price, D. D., Hayes, R., Ruda, M. & Dubner, R. (1978). Spatial and temporal transformation of input to spinothalamic tract neurons and their relations to somatic sensations. *J. of Neurophysiology*, 41, 933-945.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R. & Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3, 57-68.
- Price, D. D., Hull, C. D. & Buchwald, N. A. (1971). Intracellular responses of dorsal horn cells to cutaneous and sural nerve A and C fiber stimuli. *Exp. Neurol.*, 33, 291-309.
- Price, D. D., Mao, J., Frenk, H. & Mayer, D. J. (1994). The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*, 59, 165-174.
- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A. & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scale as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56.
- Price, D. D., McHaffie, J. G. & Larson, M. A. (1989). Spatial summation of heat-induced pain: influence of stimulus area and spatial separation of stimuli on perceived pain sensation intensity and unpleasantness. *J. Neurophysiol.*, 62 (6), 1270-9.
- Prieto, E. J. & Geisinger, K. F. (1983). Factor analytic studies of the McGill pain questionnaire. In R. Melzack (Hrsg.), *Pain measurement and assessment* (S. 63-70). New York: Raven Press.
- Quack, G. (1994). Glutamat-Antagonisten in der Schmerztherapie. *Extracta geriatrica*, 7/8, 14-18.
- Quack, G. (1994). Glutamat-Antagonisten in der Schmerztherapie. *Symposium medical. Aktuelle medizinische Fortbildung*, 12, 6.
- Radvila, A., Adler, R. H., Galeazzi, R. L. & Vorkauf, H. (1987). The development of a german language (Berne) pain questionnaire and its application in a situation causing acute pain. *Pain*, 28, 185-195.
- Rainville, P., Feine, J. S., Bushnell, M. C. & Duncan, G. H. (1992). A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosensory and Motor Research*, 9 (4), 265-277.
- Raja, S., Meyer, R. A. & Campbell, J. N. (1990). Hyperalgesia and sensitization of primary afferent fibres. In H. L. Fields (Hrsg.), *Pain syndromes in Neurology*. London: Butterworths.
- Raja, S. N., Campbell, J. N. & Meyer, R. A. (1984). Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain*, 107, 1179-1188.

- Raspe, H. H. & Rehfisch, H. P. (1993). Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. In H.-D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H. P. Rehfisch & H. Seemann (Hrsg.), *Psychologische Schmerztherapie* (S. 328-347). Berlin u.a.: Springer.
- Reading, A. E. (1982). A comparison of the McGill pain questionnaire in chronic and acute pain. *Pain*, 13, 185-192.
- Reading, A. E., Everitt, B. S. & Sledmere, C. M. (1982). The McGill pain questionnaire: A replication of its construction. *Br. J. Clin. Psychol.*, 21, 339-349.
- Reading, A. E. (1979). The internal structure of the McGill pain questionnaire in dysmenorrhea patients. *Pain*, 7, 353-358.
- Reeh, P. W., Bayer, J., Kocher, L. & Handwerker, O. (1987). Sensitization of nociceptive cutaneous nerve fibers from the rat's tail by noxious mechanical stimulation. *Exp. Brain Research*, 65, 505-512.
- Ren, K. (1994). Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain*, 59, 157-158.
- Ren, K., Williams, G. M., Ruda, M. A. & Dubner, R. (1994). Inflammation and hyperalgesia in rats neonatally treated with capsaicin: effects on two classes of nociceptive neurons in the superficial dorsal horn. *Pain*, 59, 287-300.
- Rexed, B. (1952). The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *Brain Research*, 51, 415-495.
- Rollman, G. B. (1977). Signal detection theory measurement of pain: a review and critique. *Pain*, 3, 187-211.
- Rollman, G. B. (1979a). Adaptation-level effects in the rating of acute pain. *Advances in Pain Research and Therapy*, 3, 825-829.
- Rollman, G. B. (1979b). Signal detection theory pain measures: empirical validation studies and adaptation-level effects. *Pain*, 6, 9-21.
- Rollman, G. B. (1983). Measurement of experimental pain in chronic patients: Methodological and individual factors. In R. Melzack (Hrsg.), *Pain Measurement and Assessment* (S. 251-258).
- Rollman, G. B. & Harris, G. (1987). The detectability, discriminability, and perceived magnitude of painful electrical shock. *Perception & Psychophysics*, 42 - 3, 257-268.
- Ryan, S. M., Watkins, L. R., Mayer, D. J. & Maier, S. F. (1985). Spinal pain suppression mechanisms may differ for phasic and tonic pain. *Brain Research*, 334, 172-175.
- Schmidt, R.F. & Thews, G. (1990). *Physiologie*. Berlin u.a.: Springer.
- Seligman, M. E. P. (1986). *Erlernte Hilflosigkeit*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Severin, F., Lehmann, W. P. & Strian, F. (1985). Subjective sensitization to tonic heat as an indicator of thermal pain. *Pain*, 21.
- Seymour, R. A., Simpson, J. M., Charlton, J. E. & Phillips, M. E. (1985). An evaluation of length and end-phrase of visual analogue scales in dental pain. *Pain*, 21, 177-185.

- Simone, D. A., Sorkin, L. S., Oh, U., Chung, J. M., Owens, C., LaMotte, R. H. & Willis, W. D. (1991). Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J. Neurophysiol.*, 66 (1), 228-46.
- Skinner, B. F. (1953). *Science and human behavior*. New York: Macmillan.
- Slade, P. D., Troup, J. D. G., Lethem, J. & Bentley, G. (1983). The fear-avoidance model of exaggerated pain-perception - II. *Behav. Res. Ther.*, 21 (4), 409-416.
- Smith, G. M., Egbert, L. D., Markowitz, R. A., Mosteller, F. & Beecher, H. K. (1966). An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154, 324-332.
- Sprotte, G. (1993). Gesichtsschmerz. In M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (S. 405-416). Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH.
- Stein, C. & Mendl, G. (1988). The German counterpart to McGill pain questionnaire. *Pain*, 32, 251-255.
- Stevens, J. C. & Marks, L. E. (1971). Spatial summation and the dynamics of warmth sensation. *Percept. Psychophys.*, 9, 291-298.
- Stevens, S. S. (1975). *Psychophysics: introduction to its perceptual, neural, and social prospects*. New York: John Wiley.
- Strian, F. & Hölzl, R. (1988). *Quantitative Prüfung der Funktion kleiner Nervenfasern mit dem PATH-Tester MPI 100. Manual zur Durchführung und Gerätebedienung*. Göttingen: Phywe Systems GmbH.
- Svensson, P., Bjerring, P., Arendt-Nielsen, L. & Kaaber, S. (1993). Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *The Clinical J. of Pain*, 9 (3), 207-215.
- Talbot, J. D., Duncan, G. H. & Bushnell, M. C. (1989). Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensory-discriminative dimension of pain perception. *Pain*, 36, 231-238.
- Talbot, J. D., Duncan, G. H., Bushnell, M. C. & Boyer, M. (1987). Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain*, 30, 221-232.
- Talbot, J. D., Marrett, S., Evans, A. C., Meyer, E., Bushnell, M. C. & Duncan, G. H. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 51, 1355-1358.
- Thalhammer, J. G. & LaMotte, R. H. (1982). Spatial properties of nociceptor sensitization following heat injury of the skin. *Brain Research*, 231, 257-265.
- Torebjörk, H. E., Lundberg, L. E. R. & LaMotte, R. H. (1992). Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J. Physiol.*, 448, 765-780.
- Treede, R. D., Meyer, R. A. & Campbell, J. N. (1990). Comparison of heat and mechanical receptive fields of cutaneous C-fiber nociceptors in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 64 (5), 1502-1513.

- Vaccarino, A. L. & Melzack, R. (1992). Temporal processes of formalin pain: differential role of the cingulum bundle, fornix pathway, and medial bulboreticular formation. *Pain*, 49, 257-271.
- van Ackern, K., Albrecht, D. M., Haas, S., Hölzl, R., Kleinböhl, D., Möltner, A., Osswald, P. M. & Rommel, C. (1994). Psychophysikalische Korrelate veränderter Schmerzwahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten im experimentellen Schmerzmodell tonischer Hitzereize. *Der Schmerz. Konzepte, Klinik und Forschung*, 8 Suppl. 1, 33.
- van Hees, J. & Gybels, J. (1981). C nociceptor activity in human nerves during painful and non painful skin stimulation. *Journal of Neurology*, 44, 600-607.
- Villanueva, L. & Le Bars, D. (1986). Indirect effects of intrathecal morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) in the rat. *Pain*, 26, 233-243.
- von Gablenz, E., Heinen, B., Kirsch, D. & Lanz, E. (1988). Schmerzerfassung. Beschreibung einer neuen Methode. *Der Schmerz*, 2/3, 144-150.
- Wall, P. D. (1982). Die drei Phasen des Übels. Die Beziehung von Verletzung und Schmerz. In W. Keeser, E. Pöppel, & P. Mitterhusen (Hrsg.), *Schmerz* (S. 30-45). München u.a.: Urban & Schwarzenberg.
- Watkins, L. R. & Mayer, D. J. (1982). Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science*, 216, 1185-1192.
- Weickgenant, A. L., Slater, M. A., Patterson, T. L., Atkinson, J. H., Grant, I. & Garfin, S. R. (1993). Coping activities in chronic low back pain: relationship with depression. *Pain*, 53, 95-103.
- Wilcox, G. L. (1991). Excitatory neurotransmitters and pain. In M. R. Bonca, J. E. Charlton, & J. C. Woolf (Hrsg.), *Pain research and clinical management. Vol. 4. Proc. VIth World Congress on Pain* (S. 97-117). Amsterdam: Elsevier.
- Williams, D. A. & Keefe, F. J. (1991). Pain beliefs and the use of cognitive-behavioral coping strategies. *Pain*, 46 (2), 185-90.
- Willis, W. D. (1985). *The pain system*. New York: Karger.
- Willis, W. D. (1988). Dorsal horn neurophysiology of pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 531, 76-89.
- Willis, W. D. (1990). Electrophysiological evidence for a role of altered discharges of spinothalamic tract neurones in hyperalgesia. In M. R. Dimitrijevic, P. D. Wall, & U. Lindblom (Hrsg.), *Recent achievements in restorative neurology 3: altered sensation and pain* (S. 153-164). Basel: Karger.
- Wolf, S. & Hardy, J. D. (1941). *Studies on pain. Observation on pain due to local cooling and on factors involved in the "cold pressor" effect..*
- Wolff, B. B. (1986). Behavioral measurement of human pain. In R. A. Sternbach (Hrsg.), *The psychology of pain* (Bd. 2. Auflage, S. 121-151).

- Woolf, C., Shortland, P. & Sivilotti, L. G. (1994). Sensitization of high mechanothreshold superficial dorsal horn and flexor motor neurones following chemosensitive primary afferent action. *Pain*, 58, 141-155.
- Woolf, C. J. & Thompson, W. N. (1991). The induction & maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications of postinjury hypersensitization states. *Pain*, 44, 293-299.
- Yarnitsky, D. & Ochoa, D. (1990). Studies of heat pain sensation in man: Perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time. *Pain*, 40, 85-91.
- Zimmermann, M. (1993). Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In H.-D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H. P. Rehfisch & H. Seemann (Hrsg.), *Psychologische Schmerztherapie* (S. 46-88). Berlin: Springer.
- Zimmermann, M. & Handwerker, H. O. (1984). *Schmerz - Konzepte und ärztliches Handeln*. Berlin: Springer.
- Zimmermann, M. & Seemann, H. (1986). *Der Schmerz - Ein vernachlässigtes Gebiet der Medizin*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Zotterman, Y. (1939). Touch, pain and tickling: an electrophysiology investigation on cutaneous sensory nerves. *J. Physiol.*, 95, 1-28.

Anhang

Anhang A: Instruktionen der experimentellen Prozeduren

A.1. Instruktionen zur Messung der Warm- und Kaltschwellen

Prozedur 'Thermästhesie 1' (PATH-Tester Manual: Strian & Hölzl, 1988)

“Sie erhalten jetzt über die Thermode 14 Temperaturreize. Bei den ersten 7 erwärmt sich die Thermode, bei den zweiten 7 kühlt sie sich ab. Ein Ton kündigt jeweils den Temperaturreiz an. Versuchen Sie daher, sich nach dem Tonsignal auf Temperaturwahrnehmungen an *<jeweiliger Reizort>* zu konzentrieren. Ihre Aufgabe besteht darin, sobald sie eine Temperaturänderung bemerken, die Antworttaste (Lage: mittlere Taste im Tastenfeld) zu drücken. Der Tastendruck löst ein zweites Tonsignal aus. Dieser 2. Ton ist höher als der zu Beginn des Temperaturreizes. Wichtig ist, dass sie die Antworttaste sofort bei Beginn der Wahrnehmung einer Temperaturveränderung betätigen.”

A.2. Instruktionen zur Messung der phasischen Schmerzschwelle

Prozedur 'Schmerz 1' (PATH-Tester Manual: Strian & Hölzl, 1988)

“Sie erhalten jetzt über die Thermode 8 Hitzereize. Ein Ton kündigt jeweils den Reiz an. Versuchen Sie daher, sich nach dem Tonsignal auf Temperaturwahrnehmungen an *<jeweiliger Reizort>* zu konzentrieren. Ihre Aufgabe besteht darin, sofort bei Beginn der Schmerzempfindung die Antworttaste (*Lage: mittlere Taste im Tastenfeld*) zu drücken. Der Tastendruck löst ein zweites Tonsignal aus. Dieser 2. Ton ist höher als der zu Beginn des Temperaturreizes. Wir untersuchen nicht, wie viel Schmerz Sie aushalten, sondern bei welcher Temperatur bei Ihnen die erste Schmerzempfindung einsetzt. Wichtig ist daher, dass sie die Antworttaste sofort bei Beginn der Schmerzempfindung betätigen.”

A.3. Instruktionen zur Sensitivierungsprozedur P2

A.3.1. Telefoninstruktion

“Wir werden zuerst an einer Hand und einem Fuß die Warmschwelle, die Kaltschwelle und die Schmerzschwelle messen. Der zweite Teil der Untersuchung beschäftigt sich damit, wie sich Wärme- und Hitzewahrnehmung über längere Zeit, d.h. 10-30 Sekunden, verändern. Sie wissen ja, dass man sich an Wärme gut gewöhnen kann, oder dass es einem zuviel wird. Das wollen wir untersuchen, da es bestimmte neurologische Patienten gibt, für die das anders ist. Letztlich wollen wir also ein Instrument überprüfen, das zur neurologischen Diagnostik dient. Die Untersuchung dauert insgesamt etwa 70 Minuten.”

A.3.2. Oberinstruktion zur Sensitivierungsprozedur

“Es soll nun die Wärme- und Hitzewahrnehmung über die Zeit untersucht werden. Sie wissen ja, dass man sich an Wärme mit der Zeit gewöhnt; andererseits kann Hitze (z.B. zu heißes Badewasser) mit der Zeit auch unangenehm werden. Das soll jetzt mit den nächsten Reizen untersucht werden, wo Hitzereize über längere Zeit angewendet werden. Dabei geht es um den Punkt, wo es anfängt leicht weh zu tun.”

A.3.3. Instruktion zum Reizprotokoll (incl. tonische Schmerzschwelle)

“Sie erhalten jetzt über die Thermode 12 Hitzereize. Bei den ersten drei Reizen können Sie die Temperatur der Reize selbst wählen (*Erklärung des Tastenfeldes, Funktionen 'Heizen' und 'Kühlen'*). Ein Ton kündigt den Beginn des Versuchs an. Konzentrieren Sie sich auf die Hand und betätigen Sie die Taste 'Heizen' solange, bis die erste Schmerzempfindung einsetzt. Dann drücken Sie bitte sofort die Antworttaste. Der Tastendruck löst ein zweites Tonsignal aus. Nach dem zweiten Ton leuchten auf dem Tastenfeld diese roten Lampen auf (*Lage: Tastenfeld*). Solange diese Lampen an sind, versuchen Sie, sich die Empfindung an der Hand genau zu merken. Wenn die Lampen wieder aus sind, passiert eine Weile nichts oder nur wenig. Dann ertönt ein weiteres Tonsignal, und ich frage Sie nach Ihrer Schätzung, wie sich für Sie der Reiz geändert hat (*Erklärung der graphischen Ratingskala, + = 'wärmer geworden', - = 'kälter geworden'*). Geben Sie mit Hilfe dieser Skala spontan an, wie sich die Temperatur verglichen mit dem Merkindervall geändert hat. Danach leuchten diese Lampen auf (*Lage: Tastenfeld*), und Sie sollen dann mit den Tasten 'Heizen' bzw. 'Kühlen' die Thermode gleich heiß wie im Merkindervall einstellen. Wenn Sie dies eingestellt haben, drücken Sie bitte die Antworttaste. Danach kühlt die Thermode ab und ein Durchgang ist beendet.”

Nach Durchführen der Selbsteinstellungen wird für die Festreizbedingung wie folgt instruiert:

“Für die nun folgenden 9 Reize bleibt der Ablauf des Versuchs weitgehend erhalten. Statt der Selbsteinstellung der Reize zu Beginn erhalten Sie nun jedoch vorgegebene Reize.”

A.4. Instruktionen zur Sensitivierungsprozedur OP1

A.4.1. Telefoninstruktion

“In unserer Untersuchung geht es um die Wahrnehmung von Hitzereizen, die Sie über ein kleines Plättchen auf der Hand verabreicht bekommen. Die Untersuchung hat drei Teile. Im ersten Teil wird gemessen, wie schnell Sie Temperaturunterschiede bemerken. Außerdem müssen Sie entscheiden, ab wann eine Temperatur weh tut. Im zweiten Teil wird die Einschätzung von Temperaturen und Temperaturveränderungen geübt. Im dritten Teil der Untersuchung besteht die Aufgabe hauptsächlich darin, Temperaturen konstant zu halten und Temperaturveränderungen zu beurteilen.

Die Reize liegen zum Teil über der Schmerzschwelle, sind also schmerzhaft. Das Gerät, das die Temperaturen steuert, ist allerdings so eingestellt, dass Sie keine Schäden an der Hand bekommen können. Außerdem können Sie das Experiment zu jeder Zeit abbrechen, indem Sie einfach die Hand wegziehen”.

A.4.2. Einführende Instruktion und Erklärung der Instrumente

“Ein wesentlicher Teil unseres Versuchsaufbaus ist die Thermode. Auf diese müssen Sie später Ihre Hand legen und die verschiedenen Temperaturen der Thermode beobachten und beurteilen. Für die Untersuchung sind dabei hauptsächlich verschiedene Hitzeempfindungen über längere Zeit interessant. Es kann sein, dass auch schmerzhafte Reize vorkommen. Es ist wichtig für diese Untersuchung, dass Sie auch bei diesen Reizen die Hand auf der Thermode lassen. Ein Ziel der Untersuchung ist es, einen Beitrag zur Schmerzdiagnostik zu leisten. Darauf möchte ich aber erst nach der Untersuchung genauer eingehen.

Falls Sie doch die Hand von der Thermode nehmen, würde ich Sie bitten, mich darüber zu informieren, damit ich die Daten, die ich erhalte, richtig interpretieren kann.

Mit diesen beiden Regelvorrichtungen sollen Sie anschließend unterschiedliche Aufgaben erfüllen < Erklärung des Manipulandums >. Über den Bildschirm bekommen Sie bestimmte Anweisungen bzgl. des Prozedurablaufs. Außerdem werden Ihnen hier Skalen vorgegeben, die Sie zur Einschätzung von Hitzeempfindungen benutzen sollen. Der Path-Tester ist das Steuer-Gerät der Thermode. Er regelt die Thermode so, dass sie nie über 50°C erreichen kann. Damit ist eine Verletzungsgefahr für Sie ausgeschlossen. Der Computer dient hauptsächlich der Regelung des Prozedurablaufs und der Datenspeicherung.

Dieses Experiment dient der Entwicklung eines schmerzdiagnostischen Instruments. Die Teilnahme ist freiwillig und Sie können jederzeit abbrechen. Ihre persönlichen

Daten werden vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet, so dass später kein Zusammenhang zwischen Ihnen und Ihren Messwerten hergestellt werden kann.”

A.4.3. Instruktion für die Übungen

“Der folgende Teil der Untersuchung hat das Ziel, Sie mit zwei Skalen vertraut zu machen, die wir im Anschluss verwenden werden.”

Übung Temperaturveränderungen einschätzen (ΔE -Ankerung)

“Diese Übung wird mit einer weiteren Schwellenbestimmung eingeleitet. Ihre Aufgabe ist ähnlich wie bei der Schwelleneinstellung zu Beginn. Jetzt müssen Sie die Temperatur jedoch SELBST so einstellen, dass sie gerade schmerzhaft ist. Bewegen Sie den Regler nach vorne von sich weg, so wird die Temperatur der Thermode höher, bewegen Sie den Regler zurück, so kühlt sich die Thermode ab. Wenn Sie den richtigen Punkt gefunden haben, drücken Sie bitte die Antworttaste. Auch hier gilt: Bei der ersten Schmerzempfindung die Antworttaste drücken und nicht warten, bis es so richtig weh tut.”

“Anschließend wird Ihnen eine Schätzskala demonstriert. Diese Skala zeigt Temperaturveränderungen um den Schmerzschwellenpunkt an. Die Anzeige wandert vom Nullpunkt ein Grad Celsius nach oben und dann vom Nullpunkt ein Grad Celsius nach unten und gleichzeitig ändert sich die Temperatur der Thermode entsprechend. Beobachten Sie die Hitzeschwankung an Ihrer Hand und das damit übereinstimmende Änderungsmaß auf der Skala.”

Übung Größenschätzskala (VAS-Ankerung)

“Die zweite Skala soll dazu dienen, die Temperaturhöhe einzuschätzen. Um Ihnen eine Orientierung auf der Skala der Temperaturhöhe zu geben, sollen Sie drei Punkte auf der Skala festlegen. Diese Punkte sind Ihre Hitzeschwelle, Ihre Schmerzschwelle und Ihre Toleranzschwelle. Diese sollen Sie wieder über den Regler einstellen.”

“Nach einem Ankündigungston stellen Sie bitte Ihren Hitzepunkt ein. Das heißt erhitzen Sie die Thermode, bis es gerade heiß ist, aber noch nicht weh tut. Wenn Sie diesen an der Thermode empfinden, dann drücken Sie bitte die Antworttaste. Auf der Skala wird dann Ihr Hitzepunkt angezeigt werden.”

“Nun stellen Sie nach dem Ankündigungston bitte Ihren Schmerzpunkt ein. Also den Punkt, an dem Sie gerade die erste Schmerzempfindung haben. Wenn Sie die-

sen an der Thermode empfinden, dann drücken Sie bitte die Antworttaste. Auf der Skala wird Ihnen dann die Temperatur Ihres Schmerzpunktes angezeigt werden.”

“Nun stellen Sie nach dem Ankündigungston bitte Ihren Schmerztoleranzpunkt ein. Das bedeutet, dass Sie die Thermode solange aufheizen, bis Sie glauben, einen gerade noch ertragbaren Schmerz erreicht zu haben. Drücken Sie dann die Antworttaste, damit die Thermode wieder abkühlen kann. Auf der Skala wird Ihnen dann die Temperatur Ihres Toleranzpunktes angezeigt werden.”

“Nun haben Sie die Skala zur Einschätzung der Absoluttemperatur festgelegt.”

“Im anschließenden Durchgang können Sie diese über den Regler einstellen. Wenn Sie den Regler in Richtung des roten Punktes drehen, wandert der Skalenpunkt nach oben, das heißt, er zeigt eine höhere Temperatur an. Wenn Sie ihn in die Richtung des blauen Punktes drehen, wandert der Skalenpunkt nach unten, das heißt, er zeigt eine tiefere Temperatur an.”

A.4.3. Instruktion zum Reizprotokoll

“Es sollen nun Warm- und Hitzewahrnehmung über einen längeren Zeitraum untersucht werden. Nach einem anfänglichen Temperaturanstieg gibt es für Sie hauptsächlich zwei sich abwechselnde Aufgaben:

Zuerst sollen Sie versuchen, die Temperatur konstant zu halten. Sobald Sie eine Temperaturveränderung spüren, korrigieren Sie diese mit der Regelvorrichtung. Wenn die Temperatur ansteigt, kühlen Sie die Thermode ab, indem Sie den Regler zum blauen Punkt hin drehen. Fällt die Temperatur jedoch ab, dann erwärmen Sie die Thermode, indem Sie den Regler in Richtung des roten Punktes drehen.”

“Dann schließt sich ein Beobachtungsintervall an, in dem sich die Temperatur der Thermode verändert. Diese Veränderung sollen Sie anschließend auf der eben besprochenen Veränderungsskala einschätzen.”

“Diese beiden Aufgaben werden fünf Mal im Wechsel gestellt. Dabei bekommen Sie über den Bildschirm angezeigt, wann Sie die Temperatur konstant halten sollen und wann Sie die Veränderung beobachten sollen. Die Balken, die dabei gezeigt werden, geben Ihnen an, wie viel Zeit Sie dafür haben.”

“Am Ende der fünf Durchgänge sollen Sie die aktuelle Temperatur auf der Temperaturskala einschätzen.”

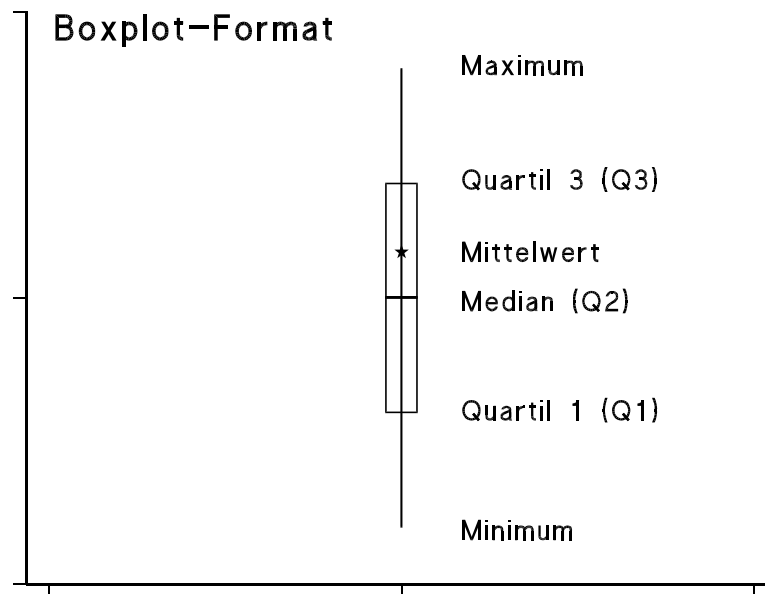
“Falls es Ihnen schwer fällt, sich auf die Temperatur an Ihrer Hand zu konzentrieren, dürfen Sie gerne auch die Augen dabei schließen. Oft fällt es dann leichter.”

A.5. Instruktionen zum Herstellungsverfahren “Klinischer Schmerz”

“Stellen Sie bitte an der Thermode eine Temperatur ein, die der Stärke Ihrer Schmerzen, wie Sie sie normalerweise haben, entspricht. Die eingestellte Temperatur wird für einige Sekunden konstant gehalten. Dann werden Sie aufgefordert, nochmals die Temperatur entsprechend Ihren üblichen Schmerzen einzustellen. Nach dieser Einstellung kühlt die Thermode ab und die Messung ist beendet. Auch wenn der Temperaturreiz schmerzhaft ist, besteht keinerlei Gefahr für Sie.”

Anhang B: Ergänzungen

B.1. Format der Boxplot-Darstellungen



Anhang C: Der McGill-Pain-Questionnaire

C.1. MPQ-Daten für klinische und experimentelle Schmerzreize

Schmerzreiz	(N)	MPQ-S	MPQ-A	MPQ-E	MPQ-M	MPQ-T	MPQ-PPI
Phas. Schmerz ¹	(29)	14.9	1.6	1.6	4.6	22.5	1.9
Phas. Schmerz ²	(10)	13.3	1.3	1.3	1.8	18.0	3.1
Ton. Schmerz ³	(10)	15.6	4.9	2.9	7.0	32.7	4.0
Ton. Schmerz ⁴	(29)	14.9	1.4	3.2	8.8	28.2	2.7
Ton. Schmerz ⁵	(23)	17.0	2.7	0.04	9.0	28.7	3.9
Zahnschmerz ⁶	(15)	11.8	1.7	2.2	3.8	19.5	2.3
Arthritis ⁶	(19)	10.3	2.5	1.9	4.1	18.8	1.9
Rückenschmerz ⁶	(14)	14.0	3.5	3.3	5.5	26.3	2.6
Phantomschmerz ⁶	(6)	17.2	3.2	3.3	1.3	25.0	3.0
Migräne ⁶	(10)	18.4	4.6	1.8	-	24.8	2.9
Kopfschmerz ⁶	(10)	18.5	2.6	2.0	-	21.4	2.9
Krebsschmerz ⁶	(35)	15.6	3.7	3.2	5.3	27.8	2.0

¹ Elektrostimulation der Zahnpulpa. Chen & Treede (1985).

² Elektrostimulation der Haut. Chen & Treede (1985).

³ Ischämischer Muskelschmerz (SETT). Chen & Treede (1985).

⁴ Cold-pressor-Test. Chen & Treede (1985).

⁵ Tonischer Hitzeschmerz der vorliegenden Studie. Münchner Schmerzwortskala als MPQ-Version.

⁶ Zitiert aus verschiedenen Literaturquellen bei: Chen & Treede (1985).

C.2. Wortgruppen des MPQ im Original und in Übersetzung

No.	Wortgruppe	MPQ	MSWS (Stein & Mendl, 1988)	German Version (Kiss et al. 1987)
-----	------------	-----	-------------------------------	--------------------------------------

1. SENSORISCHE WORTGRUPPEN [PRI-S]

01	Temporal	flickering	flatternd	flackernd
		quivering	zitternd	zitternd
		pulsing	pulsierend	pulsierend
		throbbing	pochend	klopfend
		beating	schlagend	pochend
		pounding	hämmernd	hämmernd
02	Spatial	jumping	sprunghaft	wandernd
		flashing	einschießend	aufblitzend
		shooting	blitzartig	einschießend
03	Punctuate Pressure	pricking	pieksend	prickelnd
		boring	bohrend	stumpf
		drilling	aufbohrend	bohrend
		stabbing	erstechend	stechend
		lancinating	niederstechend	penetrierend
04	Incisive Pressure	sharp	scharf	scharf
		cutting	schneidend	schneidend
		lacerating	zerreißend	zerreißend

No.	Wortgruppe	MPQ	MSWS (Stein & Mendl, 1988)	German Version (Kiss et al. 1987)
05	Constrictive Pressure	pinching pressing gnawing cramping crushing	zwickend drückend nagend krampfend erdrückend	kneifend drückend pressend umklammernd zermalmend
06	Traction Pressure	tugging pulling wrenching	ziehend zerrend reißend	ziehend zerrend reißend
07	Thermal	hot burning scalding searing	heiß brennend glühend siedend	heiß brennend kochend glühend
08	Brightness	tingling itchy smarting stinging	kribbelnd juckend beißend stechend	stichelnd juckend scharf beißend
09	Dullness	dull sore hurting aching heavy	dumpf wund weh schmerzend heftig	dumpf wund schmerzend stark dumpf schmerzend schwer dumpf schmerzend
10	Sensory: Miscel.	tender taut rasping splitting	weich angespannt kratzend spaltend	Empfindlichkeit Spannungsgefühl rauher Schmerz spaltend

No.	Wortgruppe	MPQ	MSWS (Stein & Mendl, 1988)	German Version (Kiss et al. 1987)
-----	------------	-----	-------------------------------	--------------------------------------

2. AFFEKTIVE WORTGRUPPEN [PRI-A]

11	Tension	tiring exhausting	ermüdend erschöpfend	ermüdend erschöpfend
12	Autonomic	sickening suffocating	ekelhaft erstickend	Unwohlsein verursachend erstickend
13	Fear	fearful frightful terrifying	bedrohlich schrecklich entsetzlich	beunruhigend bedrohend furchterregend
14	Punishment	punishing gruelling cruel vicious killing	plagend strafend gemein böartig mörderisch	gemein quälend peinigend grausam mörderisch
15	Affective- evaluative: Miscellaneous	wretched blinding	elend erblindend	entmutigend demoralisierend

3. EVALUATIVE WORTGRUPPE [PRI-E]

16	Evaluative	annoying troublesome miserable intense unbearable	störend ärgerlich erbärmlich intensiv unerträglich	störend ärgernd beelendend zermürbend unerträglich
----	------------	---	--	--

No.	Wortgruppe	MPQ	MSWS (Stein & Mendl, 1988)	German Version (Kiss et al. 1987)
-----	------------	-----	-------------------------------	--------------------------------------

4. VERSCHIEDENE WORTGRUPPEN [PRI-M]

17	Sensory: Misc. 1	spreading radiating penetrating piercing	sich ausbreitend ausstrahlend eindringend durchdringend	sich ausbreitend ausstrahlend durchdringend durchstechend
18	Sensory: Misc. 2	tight numb drawing squeezing tearing	straff taub zusammenziehend quetschend zerreißend	beengend bedrängend bedrückend nagend rasend
19	Sensory	cool cold freezing	kühl kalt eisig	kühl kalt eisig
20	Affective- evaluative: Misc.	nagging nauseating agonizing dreadful torturing	hartnäckig üblerregend quälend furchtbar marternd	belastend Übelkeit verursachend schrecklich furchtbar folternd

5. PRESENT PAIN INTENSITY [PPI]

Pain Rating	no pain	Kein Schmerz	schmerzfrei
	mild	-	leicht
	discomforting	-	unangenehm
	distressing	-	beängstigend
	horrible	-	fürchterlich
	excruciating	-	vernichtend

Verzeichnis der Tabellen

1.	Mechano- und thermosensible Fasergruppen von Nozizeptoren	6
2.	Stichprobenbeschreibung der Gesunden in den Teilstudien	105
3.	Stichprobenbeschreibung der Schmerzpatienten in den Teilstudien	106
4.	Untersuchungsablauf und Reizzahl in den vier Teilstudien	118
5.	Übersicht der unabhängigen Variablen der vier Teilstudien	120
6.	Übersicht der abhängigen Variablen der vier Teilstudien	120
7.	Mehrfaktorielles Design von Teilstudie I (N=52)	125
8.	Warm- und Kaltsensibilität in Teilstudie I	127
9.	Phasische und tonische Schmerzschwellen in Teilstudie I	128
10.	Selbsteingestellte Schmerzschwelle und Temperaturbereich tonischer Reizung	131
11.	Rangkorrelationen von ΔT und ΔE mit der Reizintensität nach Bedingungen	132
12.	Trendtests des Zusammenhangs von relativer Reizintensität S_I mit ΔT und ΔE	133
13.	Zusammenhang von ΔT und ΔE mit T1 in den Untersuchungsbedingungen	134
14.	Zusammenhang von ΔT und ΔE mit S_I in den Untersuchungsbedingungen	135
15.	Haupteffekte der Temperaturänderungsrate TÄR	138
16.	Haupteffekte der Variationsbedingung VAR	139
17.	Korrelationen von ΔT und ΔE und Vergleich der Wiederholungsmessungen	140
18.	Vergleiche der individuellen Rangkorrelationen ΔT - ΔE in den Untersuchungsbedingungen	144
19.	"Unverzerrte Schmerzschwelle" und phasische Schmerzschwelle	145
20.	Klassifizierung von Verläufen individueller Sensitivierungskennwerte	151
21.	Schmerzschwellen in den "Sensitivierer"-Subgruppen	152
22.	Mehrfaktorielles Design von Teilstudie II (N=23)	161
23.	Warm- und Kaltsensibilität in Teilstudie II	162
24.	Phasische und tonische Schmerzschwellen in Teilstudie II	163
25.	Rangkorrelationen von ΔT und ΔE mit der Reizintensität	165
26.	Trendtests des Zusammenhangs von relativer Reizintensität S_I mit ΔT und ΔE	166
27.	Zusammenhang von ΔT und ΔE mit S_I nach Untersuchungsbedingungen	166
28.	Rangkorrelationen der Größenschätzungen mit der Reizintensität	169

29. Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse (MANOVA) der Größenschätzskalen	173
30. Interkorrelationen der MSS-Subskalen im Vergleich zum MPQ	176
31. Einschätzung tonischer Hitzereize auf der Münchner Schmerzwortskala (N=23)	177
32. Rangkorrelationen der Kennwerte experimenteller Schmerzen bei Gesunden (N=23)	179
33. Rangkorrelationen der Schmerzmaße mit den Sensitivierungsparametern (N=23)	181
34. Messwiederholungsreliabilität von Schmerzschwellen und Sensitivierungsparametern (N=23)	182
35. Zweigruppen-Design von Teilstudie III (N=53)	190
36. Thermästhesie und Schmerzschwellen bei Gesunden und Patienten	192
37. Zusammenhang der Anpassungsprozesse mit der Reizintensität	198
38. Gruppenunterschiede in den Kennwerten der Anpassungsprozesse der Schmerzwahrnehmung	202
39. Korrelationen ΔT und ΔE mit subjektiver und physikalischer Reizintensität	203
40. Zusammenhang der Größenschätzung mit dem tonischen Reiz	210
41. Größenschätzung und Herstellungsverfahren bei klinischen Schmerzen	212
42. Korrelationen von Größenschätzung und Herstellungsverfahren	213
43. Korrelationen von Größenschätzung und Herstellungsverfahren mit anderen Schmerzmaßen	215
44. Mehrfaktorielles Design von Teilstudie IV (N=28)	225
45. Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse (MANOVA): ΔT -Reaktion	234
46. Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse (MANOVA): ΔE -Reaktion	235

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Reaktionsbereich nozizeptiver und thermosensibler Nervenfasern	7
Abb. 2:	Periphere und zentralnervöse Reizleitung schmerzhafter Reize und absteigende, schmerzmodulierende Systeme	10
Abb. 3:	Die „Gate-Control-Theory“	15
Abb. 4:	Reiz-Reaktions-Beziehungen von STT-Neuronen auf schmerzhafte Hitzereize	32
Abb. 5:	Effekte der Verschiebung der Reiz-Reaktionsfunktion peripherer Nozizeptoren.	33
Abb. 6:	Einfluss des windup auf die Aktivität von Flexor-Motoneuronen	37
Abb. 7:	Zusammenfassung der bisher diskutierten Aspekte der Schmerzverarbeitung	51
Abb. 8:	Psychometrische Funktion und das Konzept der Schwelle.	54
Abb. 9:	Reiz-Reaktionsfunktionen für phasische Kontakthitzereize.	61
Abb. 10:	a) Triangulation experimenteller und klinischer Schmerzen b) „Matching“ experimenteller und klinischer Schmerzen	65
Abb. 11:	Verlauf von Hauttemperatur und Strahlungsenergie der Reizquelle bei andauernder Justierung der Schmerzschwelle.	75
Abb. 12:	Hauttemperatur und Empfindungsqualitäten eines Probanden im Verlauf von konstanter Reizung über 50 Minuten.	76
Abb. 13:	Schmerzhaftigkeit tonischer Hitzereize im Zeitverlauf.	78
Abb. 14:	Prozedur der „subjektiven Sensitivierung“.	80
Abb. 15:	Sensibilisierungsprozesse bei tonischen Hitzereizen und vermutliche Ursachen.	81
Abb. 16:	ΔT -Reaktionen in Pilotexperiment 1: a) Grobserie; b) Feinserie	95
Abb. 17:	Boxdiagramme der ΔT -Reaktionen in Pilotexperiment 1: a) Grobserie; b) Feinserie	96
Abb. 18:	Reglerartefakt nach einem automatischen Reizanstieg bei verschiedenen Temperaturänderungsraten	99
Abb. 19:	Reglerartefakte nach manueller Regelbewegung (Temperaturänderungsrate 0.7°C/s): a) Heizen; b) Kühlen	100
Abb. 20:	Verzerrungen durch Reglerartefakte nach manuellen Regelbewegungen: a) „Heizen-Kühlen“; b) „Kühlen-Heizen“	101
Abb. 21:	ΔT -Reaktionen in Pilotexperiment 2: a) Punktwolke; b) Einzelverläufe der Probanden	103
Abb. 22:	Visuelle Analogskala als Bildschirmskala	109
Abb. 23:	Kategorienunterteilung als Bildschirmskala	109
Abb. 24:	Grafische Ratingskala 1 für ΔE -Reaktion	111
Abb. 25:	Grafische Ratingskala 2 für ΔE -Reaktion	111

Abb. 26:	Prozedur P2 der "subjektiven Sensitivierung"	114
Abb. 27:	Reizanordnung in der Sensitivierungsprozedur P2.	116
Abb. 28:	a) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ Bedingung TÄR 0.3 - VAR VN b) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ Bedingung TÄR 0.3 - VAR VN c) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ Bedingung TÄR 0.3 - VAR VJ d) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ Bedingung TÄR 0.3 - VAR VJ	129
Abb. 29:	a) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN b) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN c) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ Bedingung TÄR 0.7 - VAR VJ d) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ Bedingung TÄR 0.7 - VAR VJ	130
Abb. 30:	a) Boxdiagramm $\Delta T * SI$ Bedingung TÄR 0.3-VAR VN Boxdiagramm $\Delta E * SI$ Bedingung TÄR 0.3-VAR VN c) Boxdiagramm $\Delta T * SI$ Bedingung TÄR 0.3-VAR VJ d) Boxdiagramm $\Delta E * SI$ Bedingung TÄR 0.3-VAR VJ	136
Abb. 31:	a) Boxdiagramm $\Delta T * SI$ Bedingung TÄR 0.7-VAR VN b) Boxdiagramm $\Delta E * SI$ Bedingung TÄR 0.7-VAR VN c) Boxdiagramm $\Delta T * SI$ Bedingung TÄR 0.7-VAR VJ d) Boxdiagramm $\Delta E * SI$ Bedingung TÄR 0.7-VAR VJ	137
Abb. 32:	Zusammenhang von $\Delta T * \Delta E$	140
Abb. 33:	Konkordanz der mittleren ΔT - und ΔE -Reaktionen	142
Abb. 34:	Konkordanz der mittleren ΔT - und ΔE -Reaktionen: a) Bedingung TÄR 0.3; b) Bedingung TÄR 0.7 c) Bedingung VAR VN; d) Bedingung VAR VJ	143
Abb. 35:	Phasische und "objektive" Schmerzschwelle: a) Bedingung TÄR 0.3 - VAR VN b) Bedingung TÄR 0.7 - VAR VN	147
Abb. 36:	Beziehung der beiden "objektiven" Schmerzschwellen in der Subgruppe der "Sensitivierer"	148
Abb. 37:	Klassifizierung individueller ΔT - und ΔE -Verläufe in der Subgruppe der "Sensitivierer"	150
Abb. 38:	Beziehung der Schmerzschwellen SS_{LSE} und SS_{REG} bei den "Sensitivierern": a) nach Regression von ΔT auf T; b) nach Regression von ΔE auf T	154
Abb. 39:	a) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ am Reizort "Rechte Hand" b) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ am Reizort "Rechte Hand" c) Punktdiagramm $\Delta T * T1$ am Reizort "Linke Hand" d) Punktdiagramm $\Delta E * T1$ am Reizort "Linke Hand"	164
Abb. 40:	a) Boxdiagramm $\Delta T * SI$ am Reizort "Rechte Hand" b) Boxdiagramm $\Delta E * SI$ am Reizort "Rechte Hand"	

	c) Boxdiagramm $\Delta T * SI$ am Reizort "Linke Hand"	
	d) Boxdiagramm $\Delta E * SI$ am Reizort "Linke Hand"	168
Abb. 41:	Rohdaten der Größenschätzskalen in Abhängigkeit von SI:	
	a) Kategorienunterteilung; b) Visuelle Analogskala	170
Abb. 42:	Boxdiagramme der Größenschätzskalen in	
	Abhängigkeit von SI:	
	a) Kategorienunterteilung; b) Visuelle Analogskala	171
Abb. 43:	Reiz-Reaktionsfunktionen der Größenschätzskalen:	
	a) Kategorienunterteilung; b) Visuelle Analogskala	172
Abb. 44:	Reiz-Reaktionsfunktionen tonischer Hitzereize	
	nach der Methodik von PRICE & HARKINS (1987)	175
Abb. 45:	Mehrdimensionale Beurteilungen klinischer und	
	experimenteller Schmerzen sowie tonischer	
	Hitzeschmerzreize auf den Subskalen des MPQ	178
Abb. 46:	Thermästhesie und Schmerzschwellen bei Gesunden	
	und Patienten	193
Abb. 47:	a) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion bei Gesunden	
	b) Absolute Reiztemperatur und ΔE -Reaktion bei Gesunden	
	c) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion bei Patienten	
	d) Absolute Reiztemperatur und ΔE -Reaktion bei Patienten	195
Abb. 48:	a) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion bei Patienten	
	ohne Sensitivierer	
	b) Reiztemperatur und ΔE -Reaktion bei Patienten	
	ohne Sensitivierer	
	c) Absolute Reiztemperatur und ΔT -Reaktion	
	bei Sensitivierern	
	d) Absolute Reiztemperatur und ΔE -Reaktion	
	bei Sensitivierern	196
Abb. 49:	a) Relative Reiztemperatur SI und ΔT -Reaktion bei Gesunden	
	b) Relative Reiztemperatur SI und ΔE -Reaktion bei Gesunden	
	c) Relative Reiztemperatur SI und ΔT -Reaktion bei Patienten	
	d) Relative Reiztemperatur SI und ΔE -Reaktion bei Patienten	197
Abb. 50:	a) Boxdiagramm ΔT -Reaktion und relative Reiztemperatur	
	bei Gesunden	
	b) Boxdiagramm ΔE -Reaktion und relative Reiztemperatur	
	bei Gesunden	
	c) Boxdiagramm ΔT -Reaktion und relative Reiztemperatur	
	bei Patienten	
	d) Boxdiagramm ΔE -Reaktion und relative Reiztemperatur	
	bei Patienten	200
Abb. 51:	Sensibilisierungsneigung bei Patienten-Untergruppen:	
	a) ΔT -Reaktion; b) ΔE -Reaktion	204

Abb. 52:	Erkrankungsdauer und Sensitivierungsneigung der Schmerzpatienten.	205
Abb. 53:	Phasische und tonische Schmerzschwellen: a) Gesunde; b) Patienten	206
Abb. 54:	Zusammenhang T1 und T2 der beiden Selbsteinstellungen: a) Gesunde; b) Patienten	207
Abb. 55:	Selbsteingestellte und tonische Schmerzschwelle: a) Gesunde; b) Patienten	208
Abb. 56:	Reiz-Reaktionsbeziehungen tonischer Hitzereize: a) Gesunde; b) Patienten	210
Abb. 57:	Reiz-Reaktionsbeziehungen tonischer Hitzereize (VAS) bei Gesunden und Patienten	211
Abb. 58:	Herstellungsverfahren und Größenschätzung klinischer Schmerzen	214
Abb. 59:	a) Zusammenhang des Herstellungsverfahrens klinischer Schmerzen und der Größenschätzung experimenteller Schmerzreize b) Zusammenhang der Größenschätzung klinischer Schmerzen und der Größenschätzung experimenteller Schmerzreize	216
Abb. 60:	Triangulation klinischer und experimenteller Schmerzen	217
Abb. 61:	Prozedur zur Langzeitsensitivierung mit tonischen Reizen	228
Abb. 62:	a) Mittlere ΔT -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Gesunden b) Mittlere ΔE -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Gesunden c) Mittlere ΔT -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Patienten d) Mittlere ΔE -Reaktionen im Verlauf von 30 Reizen bei Patienten	229
Abb. 63:	a) Mittlere ΔT -Reaktionen je "run" bei Gesunden b) Mittlere ΔE -Reaktionen je "run" bei Gesunden c) Mittlere ΔT -Reaktionen je "run" bei Patienten d) Mittlere ΔE -Reaktionen je "run" bei Patienten	231
Abb. 64:	a) Mittlere ΔT -Reaktionen je Reiz im "run" bei Gesunden b) Mittlere ΔE -Reaktionen je Reiz im "run" bei Gesunden c) Mittlere ΔT -Reaktionen je Reiz im "run" bei Patienten d) Mittlere ΔE -Reaktionen je Reiz im "run" bei Patienten	233